

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 023 569
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80103870.8

(51) Int. Cl.: **C 07 D 295/14, C 07 C 103/84,**
C 07 C 101/48, C 07 D 211/14,
C 07 D 217/04, C 07 D 223/16,
C 07 D 265/28, C 07 D 279/12,
C 07 D 401/04, C 07 D 491/113,
A 61 K 31/00

(22) Anmelddatum: 28.06.80

(30) Priorität: 13.07.79 DE 2928352
07.12.79 DE 2949259
30.04.80 DE 3016651
30.04.80 DE 3016650

(72) Erfinder: Griss, Gerhart, Dr. Dipl.-Chem.,
Schopperweg 1, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Sauter, Robert, Dr. Dipl.-Chem.,
Albert-Schweizer Weg 9, D-7958 Laupheim (DE)
Erfinder: Grell, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem.,
Amriswilstrasse 7, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Hurnaus, Rudolf, Dr. Dipl.-Chem.,
Silcherstrasse 19, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Rupprecht, Eckhard, Dr. Dipl.-Biologe,
Riedbachstrasse 15, D-7960 Aulendorf-Tannhausen (DE)
Erfinder: Kaubisch, Nikolaus, Dr. Dipl.-Chem.,
Dinglingerstrasse 45, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Kähling, Joachim, Dr., Haydnweg 8,
D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Eisele, Bernhard, Dr., Beethovenstrasse 12,
D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Piper, Helmut, Dr. Dipl.-Chem., Kapellenweg 5,
D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Noll, Klaus, Dr. Dipl.-Chem., Im Schönblick 3,
D-7951 Wartheusen 1 (DE)

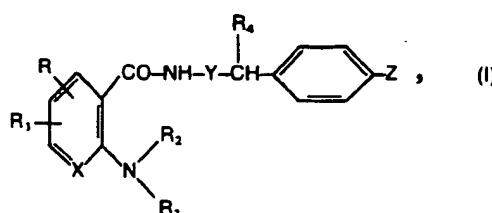
(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 11.02.81
Patentblatt 81/6

(44) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomas GmbH, Postfach 720,
D-7950 Biberach (Riss) (DE)

(54) Neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel.

(57) Neue Carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel

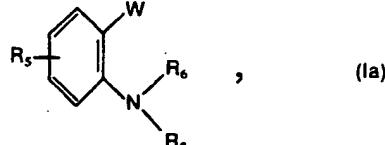


Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino- oder Cyanogruppe bedeutet, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, welche insbesondere blutzuckersenkende Eigenschaften besitzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia können nach für analoge Verbindungen üblichen Verfahren hergestellt werden.

EP 0 023 569 A1

und neue 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel



worin R, R1 bis R4, X, Y und Z die in Patentanspruch 1 sowie R5-R7 und W die in Patentanspruch 14 angegebene Bedeutung haben, und deren Säureadditionssalze, welche eine Wirkung auf den Stoffwechsel aufweisen. Außerdem stellen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia sowie die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

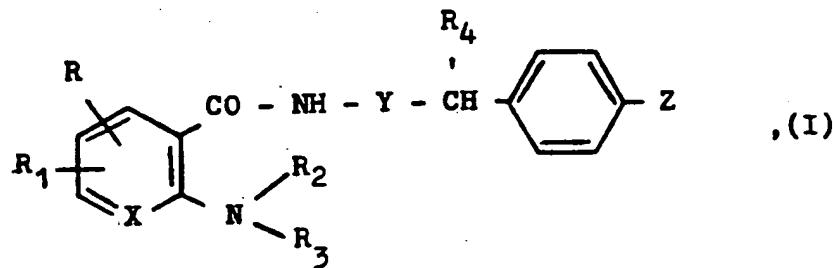
Dr. Karl Thomae GmbH
 Case 5/748 -Dr.Fl./Kp.
 Auslandstext

BEZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

5

Neue Carbonsäure-Derivate, deren Herstellung
 und deren Verwendung

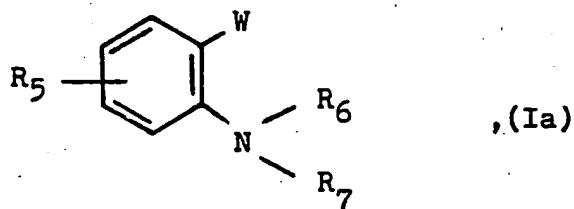
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel



deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder enthält, und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die neuen Carbonsäure-Derivate enthaltende Arzneimittel.

- 2 -

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die neuen 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel



deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung der neuen 2-Amino-benzoesäure-Derivate als Arzneimittel und/oder als Zwischenprodukte zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wirkung auf den Stoffwechsel. So besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I insbesondere eine blutzuckersenkende und/oder lipidsenkende Wirkung und die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine lipidsenkende Wirkung.

In den obigen allgemeinen Formeln I und Ia bedeutet

15 R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring,

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, 20 eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoylamino-, Alkoxy carbonyl- oder Dialkylamidosulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

- 3 -

- 5 R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Adamantylgruppen oder
- 10 R_2 und R_3 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylenegruppe der vorstehend erwähnten Alkylenimino-
15 ringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Azabicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-
20 spiro-alkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-pyridino-, Hepta-methylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethyleniminogruppe,
25 30 R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,

- Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,
- Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonylähylengruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe, eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen, durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxygruppe substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycarbonylgruppen mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch zwei Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder Äthylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morphinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxygruppe substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste bedeuten,
- R₅ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyano- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der Alkyl-

- 5 -

teil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch zwei, drei oder vier Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridinogruppe und

W eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Für die bei der Definition der Reste R, R₁ bis R₇, W, Y und Z eingangs erwähnten Bedeutungen kommen also
 25 für R die Bedeutung des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,
 für R₁ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, die der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Hexyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isoproxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, tert.Butoxy-, Pentyloxy-, Isopentyloxy-, Neopentyloxy-, tert.Pentyloxy-, Hexyloxy-, Benzyloxy-, 1-Phenyläthoxy-, 2-Phenyläthoxy-, 1-Phenylpropoxy-, 2-Phenylpropoxy-, 3-Phenylpropoxy-, Nitro-, Cyano-, Amino-, Formylamino-,
 30

- 6 -

- Acetamido-, Propionylamino-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Dimethylamidosulfonyl-, Diäthylamidosulfonyl-, Dipropylamidosulfonyl-, Äthyl-methylamidosulfonyl-, Methyl-propylamidosulfonyl- oder Äthyl-propylamidosulfonylgruppe,
- für R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom die der Dimethylamino-, Diäthylamino-, Dipropylamino-, Di-isopropylamino-, Dibutylamino-, Diisobutylamino-, Dipentylamino-, Dihexylamino-, Diheptylamino-, N-Methyl-äthylamino-, N-Methyl-propylamino-, N-Isopropyl-propylamino-, N-Isobutyl-propylamino-, N-Methyl-isopropylamino-, N-Methyl-butylamino-, N-Äthyl-butylamino-, N-Äthyl-isopropylamino-, N-Äthyl-pentylamino-, N-Propyl-butylamino-, N-Propyl-heptylamino-, Dicyclohexylamino-, N-Methyl-cyclohexylamino-, N-Äthyl-cyclohexylamino-, N-Propyl-cyclohexylamino-, N-Isobutyl-cyclohexylamino-, Dibenzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Äthyl-benzylamino-, N-Propyl-benzylamino-, N-Isopropyl-benzylamino-, N-Butyl-benzylamino-, N-Heptyl-benzylamino-, N-Methyl-phenyläthylamino-, N-Methyl-phenylpropylamino-, N-Äthyl-phenyläthylamino-, N-Propyl-phenyläthylamino-, N-Butyl-phenylpropylamino-, Diallylamino-, Dibutenylamino-, Dipentenylamino-, Diheptenylamino-, N-Methyl-adamantylamino-, N-Äthyl-adamantylamino-, N-Propyl-adamantylamino-, Trimethylenimino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino-, Dodecamethylenimino-, Methyl-pyrrolidino-, Dimethylpyrrolidino-, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridino-, Methyl-piperidino-, Dimethyl-piperidino-, Trimethyl-piperidino-, Tetramethyl-piperidino-, Äthyl-piperidino-, Diäthyl-piperidino-, Methyl-äthyl-piperidino-, Propyl-piperidino-, Dipropyl-piperidino-, Methyl-propyl-piperidino-, Isopropyl-piperidino-, Äthyl-propyl-piperidino-, Butyl-piperidino-, Isobutyl-piperidino-, tert.Butyl-piperidino-, cis-3,5-Dimethyl-piperidino-, trans-3,5-Dimethyl-piperidino-, cis-3,5-Di-

- 7 -

Äthyl-piperidino-, trans-3,5-Dipropyl-piperidino-, Hydroxy-pyrrolidino-, Hydroxy-piperidino-, Methoxy-pyrrolidino-, Methoxy-piperidino-, Äthoxy-piperidino-, Propoxy-piperidino-, Isopropoxy-piperidino-, Phenyl-piperidino-, Hydroxycarbonyl-pyrrolidino-, Hydroxycarbonyl-piperidino-, Methoxycarbonyl-piperidino-, Äthoxycarbonyl-piperidino-, Propoxycarbonyl-piperidino-, Isopropoxycarbonyl-piperidino-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperidino-, 3,3,5,5-Tetrapropyl-piperidino-, Pyrrolidon-1-yl-, Piperidon-1-yl-, Hexahydroazepon-1-yl-, Morpholino-, Methyl-morpholino-, Dimethyl-morpholino-, Propyl-morpholino-, Thiomorpholino-, Methyl-thiomorpholino-, Dimethyl-thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Dimethyl-1-oxidothiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Dimethyl-1,1-dioxidothiomorpholino-, Piperazino-, N-Methyl-piperazino-, N-Äthyl-piperazino-, N-Propyl-piperazino-, N-Isopropyl-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, N-Chlorphenyl-piperazino-, N-Bromphenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, N-Methoxycarbonyl-piperazino-, N-Äthoxy-carbonyl-piperazino-, N-Furoyl-piperazino-, Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl- oder 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-gruppe,

für R₄ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe,

für Y die des Sauerstoffatoms, die der Imino-, Methylen-, Methyl-methylen-, Äthyl-methylen-, Propyl-methylen-, Di-methyl-methylen-, Diäthyl-methylen- oder Methyl-propyl-methylen-gruppe und

für Z die Bedeutung des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, die der Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl-,

- 8 -

Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, Isobutoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Heptoxy carbonyl-, Allyloxy carbonyl-, Phenoxycarbonyl-, Benzyloxy carbonyl-, Phenyläthoxy carbonyl-, Cyclopropoxycarbonyl-, Cyclopentoxycarbonyl-, Cyclohexyl oxycarbonyl-, Cycloheptoxy carbonyl-, Methyl-, Dimethoxy methyl-, Diäthoxymethyl-, Triäthoxymethyl-, Dipropoxymethyl-, Tripropoxymethyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Äthoxycarbonylmethyl-, Propoxycarbonylmethyl-, 1,3-Dioxolan-2-yl-, Acetyl-, Hydroxycarbonyl acetyl-, Methoxycarbonylacetyl-, Äthoxycarbonylacetyl-, Isopropoxycarbonylacetyl-, 2-Hydroxycarbonyläthylen-, 2-Methoxycarbonyläthylen-, 2-Äthoxycarbonyläthylen-, 2-Hydroxycarbonyläthyl-, 2-Methoxycarbonyl-äthyl-, 2-Äthoxycarbonyl-äthyl-, 2-Isopropoxycarbonyl-äthyl-, 2,2-Bis hydroxycarbonyl-äthyl-, 2,2-Bis-äthoxycarbonyl-äthyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Äthylaminocarbonyl- Isopropylaminocarbonyl-, Butylaminocarbonyl-, Pentylaminocarbonyl-, Hexylaminocarbonyl-, Heptylaminocarbonyl-, Allylaminocarbonyl-, Diallylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diäthylaminocarbonyl-, Dipropylaminocarbonyl-, Dihexylaminocarbonyl-, N-Methyläthylaminocarbonyl-, Cyclopropylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, Cycloheptylaminocarbonyl- Dicyclohexylaminocarbonyl-, N-Methylcyclohexylaminocarbonyl-, N-Äthyl-cyclohexylaminocarbonyl-, N-Propyl-cyclohexylaminocarbonyl-, N-Pentyl-cyclohexylaminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl-, N-Methyl-piperazinocarbonyl-, N-Äthyl-piperazinocarbonyl- oder N-Propyl-piperazinocarbonyl- gruppe,

für R₅ die Bedeutung des Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Amino-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, tert.Butoxy-, Pent oxy-, Hexoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenyläthoxy-, 2-Phenyläthoxy-, 1-Phenyl-propoxy- oder 3-Phenyl-propoxygruppe,

- 9 -

für R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoffatom die Bedeutung der
 N-Methyl-phenylamino-, N-Äthyl-phenylamino-, N-Isopropyl-
 phenylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Äthyl-benzylamino-,
 N-Propyl-benzylamino-, N-Äthyl-cyclohexylamino-, N-Pro-
 5 pyl-cyclohexylamino-, N-Isopropyl-cyclohexylamino-, N-
 Butyl-cyclohexylamino-, Pyrrolidino-, Hexamethylenimino-,
 Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylen-
 imino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino-, Dode-
 10 camethylenimino-, Methyl-piperidino-, Äthyl-piperidino-,
 Propyl-piperidino-, Isopropyl-piperidino-, Butyl-piperi-
 dino-, Isobutyl-piperidino-, tert.-Butyl-piperidino-,
 Methoxy-piperidino-, Äthoxy-piperidino-, Propoxy-piperi-
 dino-, Isopropoxy-piperidino-, Methoxycarbonyl-piperi-
 15 dino-, Äthoxycarbonyl-piperidino-, Propoxycarbonyl-piperi-
 dino-, Isopropoxycarbonyl-piperidino-, Dimethyl-piperi-
 dino-, Trimethyl-piperidino-, Tetramethyl-piperidino-,
 Diäthyl-piperidino-, Dipropyl-piperidino-, Tetraäthyl-
 piperidino-, Methyl-äthyl-piperidino-, Äthyl-propyl-pi-
 20 peridino-, Morpholino-, Methyl-morpholino-, Äthyl-morpho-
 lino-, Propylmorpholino-, Dimethyl-morpholino-, Diäthyl-
 morpholino-, Thiomorpholino-, Methyl-thiomorpholino-,
 Propyl-thiomorpholino-, Dimethyl-thiomorpholino-, N-Me-
 thyl-piperazino-, N-Äthyl-piperazino-, N-Propyl-piper-
 25 azino-, N-Methoxycarbonyl-piperazino-, N-Äthoxycarbonyl-
 piperazino-, N-Isopropoxycarbonyl-piperazino-, N-Phenyl-
 piperazino-, N-Fluorphenyl-piperazino-, N-Chlorphenyl-
 piperazino-, N-Bromphenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piper-
 azino-, N-Benzyl-piperazino-, N-Furoyl-piperazino-, Octa-
 hydro-isoindol-2-yl-, Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, Octa-
 30 hydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-,
 Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-
 yl-, 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-
 [4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-
 yl- oder Tetrahydro-pyridinogruppe und

- 10 -

für W die Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Äthoxy-carbonyl-, Propoxycarbonyl- oder Cyangruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formeln I und Ia sind jedoch diejenigen, in denen

5 R ein Wasserstoffatom,

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Dimethylaminosulfonyl- oder Benzyloxygruppe,

R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Benzyl-, Adamantyl- oder Allylgruppe,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Allylgruppe oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen im Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung je durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen disubstituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung je durch zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen tetrasubstituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholino-gruppe, eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl-, Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-, Furoyl- oder Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperazino-

- gruppe, eine Pyrrolyl-, Piperidon-(2)-yl-(1)-, 1,2,3,6-Tetrahydropyridino-, 1,4-Diazo-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-yl- oder 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-gruppe,
- 5 R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
- X eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom,
- 10 Y eine Methylen-, Methyl-methylen- oder Dimethylmethylen-gruppe, eine NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom und
- Z eine Carboxy-, Cyano-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Diäthoxymethyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, Bis-2,2-äthoxycarbonyl-äthyl-, 2-Hydroxy-carbonyl-äthyl- oder 2-Äthoxycarbonyl-äthylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe oder auch eine 2-Hydroxycarbonyl-äthylgruppe, wenn die Reste
- 15 R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste darstellen,
- 20 R₅ ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Amino-, Cyano- oder Benzyloxylgruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- 25 R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, wobei der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine unverzeigte Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Iminoring, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 30 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Methoxy- oder Äthoxy-

carbonylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung durch je eine Methyl- oder Äthylgruppe di-substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung durch Methylgruppen tetrasubstituierte Piperidinogruppe,
 5 eine in 4-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl-, Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-(2)-, Äthoxycarbonyl- oder Furoyl-(2)-gruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine Pyrrolidino-, Tetrahydro-pyridino-, N-Methyl-phenylamino-, N-Methyl-benzylamino-
 10 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-
 15 isoquinolin-2-yl-, Decahydro-isoquinolin-2-yl- oder Octahydro-isoindol-2-yl-Gruppe und
 W die Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl- oder Cyanogruppe bedeuten, und deren Salze, insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen, in denen der Rest R₁ bzw. R₅ sich in
 20 Position 5 des Benzolringes befindet.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia sind jedoch diejenigen, in denen

R ein Wasserstoffatom,

R₁ in 5-Position ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 25 eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Cyano- oder Nitrogruppe,
 R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N,N-Dialkylamino- oder N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Heptamethylenimino-,
 30 Octamethylenimino- oder Nonamethyleniminogruppe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine

Methoxy- oder Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe,
 eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine oder zwei Me-
 thyl- oder Äthylgruppen substituierte Piperidinogruppe, eine
 gegebenenfalls in 2- und 6-Stellung je durch eine Methyl-
 5 gruppe substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe,
 eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-
 spiro[4,6]undecan-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 1,2,3,4-
 Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-iso-
 chinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetra-
 10 hydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-,
 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-yl- oder N-Methyl-adamantyl-(1)-
 amino-Gruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X die CH-Gruppe,

15 Y eine Methylen-, Methyl-methylen-, Dimethyl-methylen- oder
 NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

Z eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoff-
 atomen, eine Carboxy-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe,

20 R_5 in 5-Position eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atomen, ein Chlor- oder Bromatom,

R_6 und R_7 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom
 eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 6 bis 8 Kohlen-
 stoffatomen im Iminoring, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]-
 decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, Deca-
 25 hydro-3H-3-benzazepin-3-yl- oder 4-Methoxy-piperidinogruppe
 und

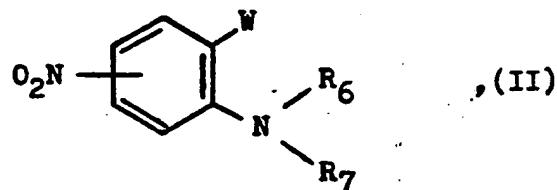
W die Carboxygruppe bedeuten, und deren physiologisch verträg-
 liche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen
 Säuren und auch Basen, wenn Z oder W eine Carboxygruppe dar-
 30 stellt.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

1. Herstellung der 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia:

- 5 a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der R₅ eine Aminogruppe darstellt:

Reduktion einer Nitroverbindung der allgemeinen Formel



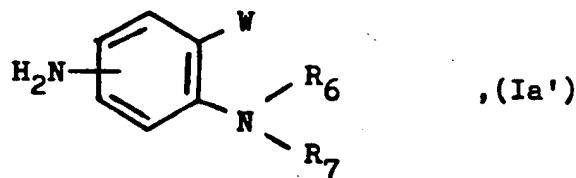
in der

R₆, R₇ und W wie eingangs definiert sind.

10 Die Reduktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Wasser, Wasser/Äthanol, Dioxan, Methanol/Dioxan, Essigester, Dimethylformamid oder Dioxan/Dimethylformamid mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle, Platin oder Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar, mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel, mit nascierendem Wasserstoff, z.B. mit Zink/Essigsäure, Zinn/Salzsäure oder Eisen/Salzsäure, oder mit einem Metallsalz, z.B. Zinn-(II)-chlorid/Salzsäure oder Eisen-(II)-sulfat/Schwefelsäure, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

20 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der R₅ eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

5 R_6 , R_7 und W wie eingangs definiert sind, mit einem Nitrit und anschließendes Erwärmen des so erhaltenen Diazoniumsalzes gegebenenfalls in Gegenwart von Kupfer oder eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes.

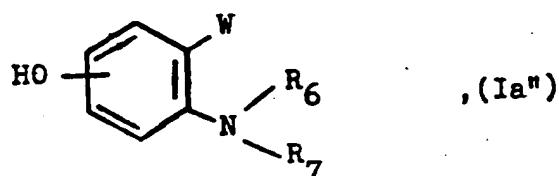
10 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia' in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Wasser/Salzsäure, Methanol/Salzsäure oder Dioxan/Salzsäure, mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit oder einem Ester der salpetrigen Säure, in ein Diazoniumsalz bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 5°C, übergeführt wird.

15 Das so erhaltene entsprechende Diazoniumsalz wird anschließend z.B. als Fluoroborat, als Hydrosulfat in Schwefelsäure, als Hydrochlorid in Gegenwart von Kupfer oder in Gegenwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes wie Kupfer-(I)-chlorid/Salzsäure, Kupfer-(I)-bromid/Bromwasserstoffsäure oder Trinatrium-kupfer-(I)-tetracyanid bei pH 7, durch Erwärmen, z.B. auf Temperaturen zwischen 15 und 90°C, in die entsprechende Verbindung übergeführt.

20 c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt:

- 16 -

Alkylierung einer Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



in der

R_6 , R_7 und W wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5 D - R₅', (III)

in der

R_5' eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen und

10 D eine nukleophile Austrittsgruppe oder zusammen mit dem benachbarten H-Atom des Restes R_5' eine Diazogruppe bedeuten, und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

Als Austrittsgruppe kommt beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Methoxysulfonyloxygruppe in Betracht.

20 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Äther, Tetrahydrofuran, Äthanol, Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat, Bariumhydroxid, Natriumäthylat oder Kalium-tert.butylat mit einem Alkylierungsmittel wie Diazomethan, Diazoäthan, Methyljodid, Äthyljodid, Isopropylbromid, Butylbromid, Dimethylsulfat, Diäthylsulfat oder p-Toluolsulfonsäuremethylester

- 17 -

bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 70°C, durchgeführt.

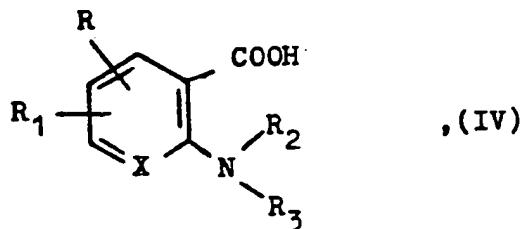
5 Bedeutet hierbei W eine Carboxygruppe, so wird diese bei der Alkylierung mit einem Diazoalkan oder bei der Alkylierung in Gegenwart einer starken Base gleichzeitig verestert. Der so erhaltene Ester wird anschließend gewünschtenfalls mittels Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base in die entsprechende Carbonsäure übergeführt.

10 Eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W eine Cyano-, Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe darstellt, kann anschließend mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt werden.

15 Die nachträgliche Hydrolyse wird vorzugsweise in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Dioxan, Wasser/Äthanol oder Wasser/Tetrahydrofuran in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid bei erhöhten 20 Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

2. Herstellung der Carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I:

a) Umsetzung einer Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel

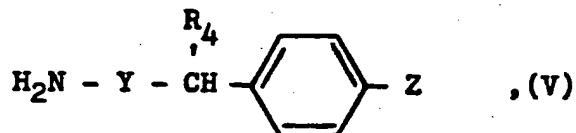


- 18 -

in der

R, R₁, R₂, R₃ und X wie eingangs definiert sind, oder
deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes
reaktionsfähiges Derivat mit einem Amin der allgemeinen
Formel

5



in der

R₄, Y und Z wie eingangs definiert sind, oder mit einem
gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivier-
ten Amin der allgemeinen Formel V, wenn eine Aminobenzo-
säure der allgemeinen Formel IV eingesetzt wird und wenn
Z in einem N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V
keine Carboxy- oder Aminogruppe enthält.

10

15

20

Das Verfahren betrifft somit die Acylierung eines Amins
der allgemeinen Formel V mit einer Aminobenzoësäure der
allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines die Säure akti-
vierenden oder eines wasserentziehenden Mittels oder mit
deren funktionellen Derivaten oder
die Umsetzung einer Aminobenzoësäure der allgemeinen For-
mel IV mit einem Amin der allgemeinen Formel V, in der Z
keine Carboxy- oder Aminogruppe darstellt, in Gegenwart
eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels oder mit
dessen reaktionsfähigen Derivaten.

25

Als gegebenenfalls im Reaktionsgemisch herstellte funk-
tionelle Derivate einer Aminobenzoësäure der allgemeinen
Formel IV kommen beispielsweise deren Alkyl-, Aryl- oder
Aralkylester oder -thioester wie der Methyl-, Äthyl-, Phe-
nyl- oder Benzylester, deren Imidazolide, deren Säurehalo-

genide wie das Säurechlorid oder -bromid, deren Anhydride, deren gemischte Anhydride mit aliphatischen oder aromatischen Carbon-, Sulfen-, Sulfin- oder Sulfonsäuren oder Kohlensäureestern, z.B. der Essigsäure, Propionsäure, p-Toluolsulfonsäure oder der O-Aethyl-kohlensäure, deren O-Triphenylphosphonium-Komplexe, deren N-Acyloxyimide, deren Azide oder Nitrile oder die entsprechenden Amino-thiobenzoësäure-Derivate, und als gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte reaktionsfähige Derivate eines Amins der allgemeinen Formel V, wenn Z keine Carboxy- oder Aminogruppe enthält, deren Phosphazoderivate in Betracht.

Als säureaktivierende und/oder wasserentziehende Mittel kommen beispielsweise ein Chlorameisensäureester wie Chlorameisensäureäthylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thionyldiimidazol, Bortrifluoridätherat oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff in Betracht.

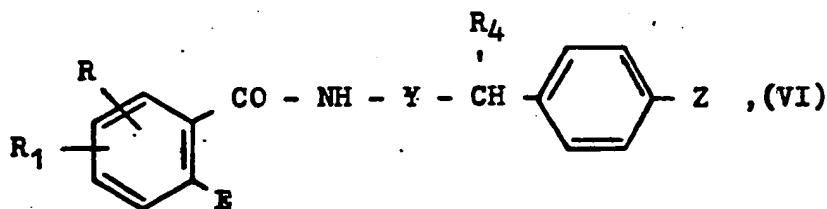
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, und gegebenenfalls in Gegenwart eines säureaktivierenden Mittels bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Hierbei braucht ein gegebenenfalls im Reaktionsgemisch entstandenes funktionelles Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder V nicht isoliert zu werden, ferner kann die Umsetzung auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Desweiteren kann während der Umsetzung entstehen-

- 20 -

des Wassers durch azeotrope Destillation, z.B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekulsieb abgetrennt werden.

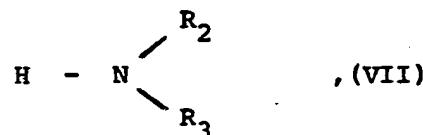
- 5 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ mit Ausnahme der Hydroxy- und Aminogruppe wie eingangs definiert ist,
 X eine CH-Gruppe und
 Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt:
- 10

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 15 R, R₄ und Z wie eingangs und
 R₁ und Y wie oben definiert sind und
 E ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind.

- 21 -

Unter den bei der Definition des austauschbaren Restes E verwendeten Begriff "ein Halogenatom" ist insbesondere ein Chlor- oder Bromatom oder auch ein Fluoratom, wenn R₁ die Nitrogruppe darstellt, zu verstehen.

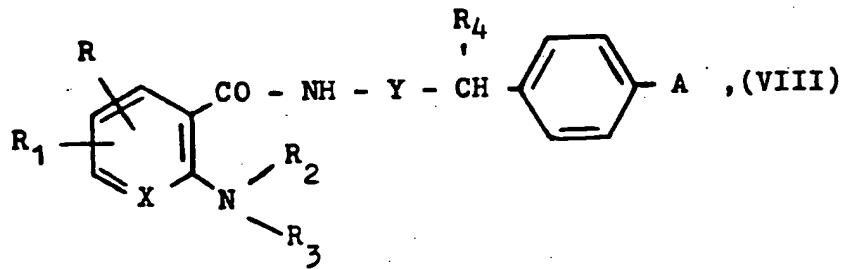
5 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Dimethylformamid oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel VII gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupfer und gegebenenfalls in einem Druckgefäß bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

10

15

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe und Y keine NH-Gruppe darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der
 R, R₁ bis R₄ und X wie eingangs definiert sind,
 Y mit Ausnahme der NH-Gruppe wie eingangs definiert ist
 und
 A eine durch Oxidation in eine Carboxygruppe überführbare
 Gruppe bedeutet.

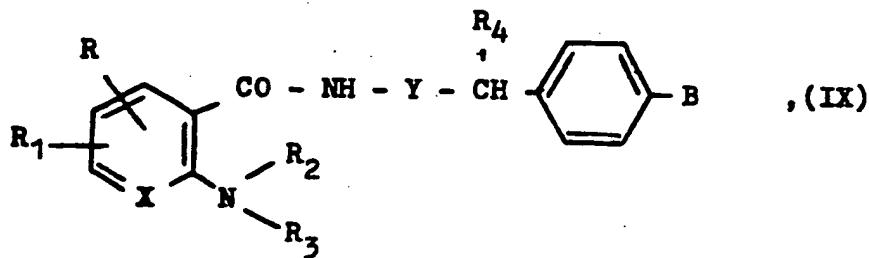
25

Als eine derartige oxidierbare Gruppe kommt beispielsweise die Formylgruppe und deren Acetale, die Hydroxymethylgruppe und deren Äther, eine unsubstituierte oder substituierte Acylgruppe wie die Acetyl-, Chloracetyl-, Propionyl- oder Malonsäure-(1)-yl-gruppe oder eine Malonester-(1)-yl- in Betracht.

Die Umsetzung wird mit einem Oxidationsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Eisessig, Pyridin oder Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, zweckmäßigerweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt. Die Umsetzung wird jedoch vorzugsweise mit Silberoxid/Natronlauge, Mangandioxid/Aceton oder Methylenchlorid, Wasserstoffperoxid/Natronlauge, Brom oder Chlor/Natron- oder Kalilauge oder Chromtrioxid/Pyridin durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt:

Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R, R₁ bis R₄, X und Y wie eingangs definiert sind und
B eine durch Hydrolyse in eine Carboxygruppe überführbare
Gruppe darstellt.

- 23 -

Als derartige hydrolysierbare Gruppen kommen beispielsweise die Nitrilgruppe, funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, eine Malonester-(1)-yl-gruppe, die Tetrazolylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte 1,3-Oxazol-(2)-yl- oder Di-hydro-1,3-oxazol-(2)-yl-gruppe in Betracht.

5

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

10

15

Bedeutet in einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, B die Cyangruppe, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart von Äthanol/Chlorwasserstoff durchgeführt, hierbei bildet sich im Reaktionsgemisch der entsprechende Imino- und Orthoester bzw. nach Wasserzugabe der entsprechende Ester, welcher nach Zugabe von Wasser hydrolysiert wird.

20

25

30

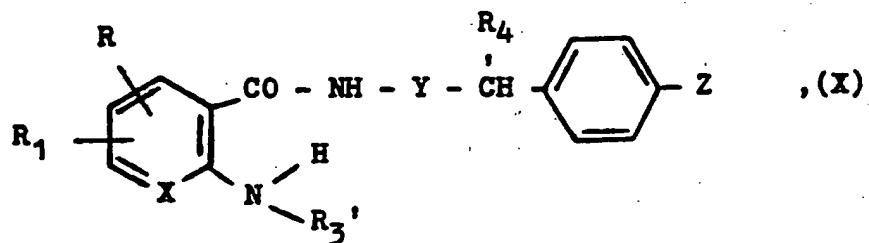
- e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Alky-

- 24 -

leniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylenegruppe bedeuten:

5

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der
 R, R₁, R₄, X und Z wie eingangs definiert sind,
 R₃' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R₃ vor-
 stehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und
 Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Ver-
 bindung der allgemeinen Formel

15



20

in der
 R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt
 oder zusammen mit dem Rest R₃' der Formel XI eine gerad-
 kettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine
 durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sub-
 tituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-Stellung
 jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt und

G eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet.

5 Als ein Alkylierungsmittel der Formel XI kommen somit beispielsweise die entsprechenden Halogenide oder Sulfate wie Methyljodid, Äthyljodid, Propylbromid, Benzylchlorid, Benzylbromid, Dimethylsulfat oder Diäthylsulfat in Betracht.

10 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat, Kaliumkarbonat oder Kalium-tert.butylat
15 oder einer tertiären organischen Base wie Pyridin, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 75°C, durchgeführt. Setzt man eine Carbonsäure der allgemeinen Formel X ein, so kann diese je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen, z.B.
20 bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur und in Gegenwart eines Alkoholats als Base, gleichzeitig in den entsprechenden Ester übergeführt werden.

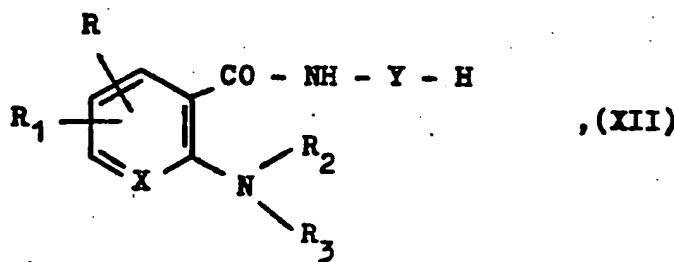
25 Die Methylierung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel X mit Formalin in Gegenwart eines Reduktionsmittels, z.B. Ameisensäure oder Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. Palladium oder Platin, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Ameisensäure oder Eisessig bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches
30 umgesetzt wird.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel X kann auch im Reaktionsgemisch durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Isatosäureanhydrids mit einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel V hergestellt werden.

- 26 -

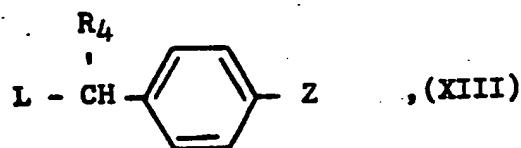
- f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,
in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5 R, R₁ bis R₃ und X wie eingangs definiert sind und
Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder deren Alkalosalz mit einem Phenyllderivat der allgemeinen Formel



in der

- 10 R₄ und Z wie eingangs definiert sind und
L eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom
oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder
Jodatom, eine Methylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-
oder Methoxysulfonyloxygruppe, bedeutet.

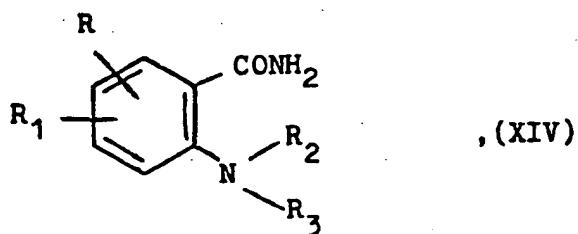
- 15 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid vorzugsweise in Gegen-

- 27 -

einer Base wie Natriumkarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kalium-tert.butylat bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt. Setzt man hierbei einen Ester ein, so kann dieser je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen, z.B. bei erhöhten Temperaturen und in Gegenwart eines Überschusses der eingesetzten Base, gleichzeitig in die entsprechende Carbonsäure übergeführt werden.

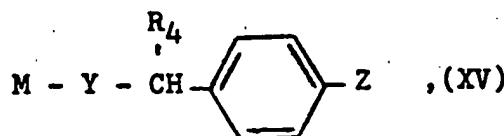
- 10 g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
 R_1 mit Ausnahme der Hydroxy-, Carboxy-, Amino- und Alkanoylaminogruppe wie eingangs definiert ist,
 X eine CH-Gruppe und
 Y eine durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt:

Umsetzung eines Amids der allgemeinen Formel



- in der
 R , R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind und
 R_1 die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder dessen
Alkalalisalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 28 -



in der

 R_4 und Z wie eingangs definiert sind,

Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt und

M eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom

oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt.

5

10

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C durchgeführt.

15

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

I, in der

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Carboxy- oder Alkanoylaminogruppe,

20

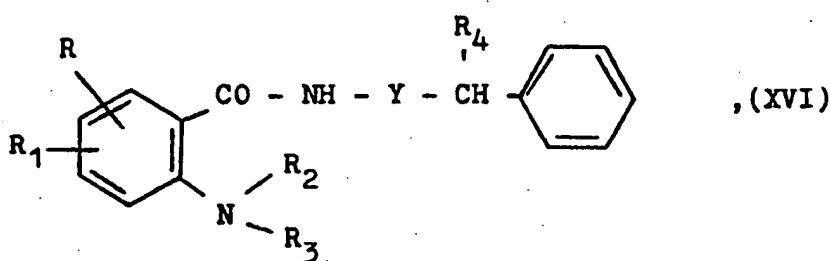
X eine CH-Gruppe,

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

Z eine Carboxygruppe darstellt:

25

Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R₂ bis R₄ wie eingangs definiert sind,

R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit einem Oxalylhalogenid oder Phosgen in Gegenwart einer Lewis-Säure.

5

10

Die Friedel-Crafts-Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Nitrobenzol oder Schwefelkohlenstoff in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

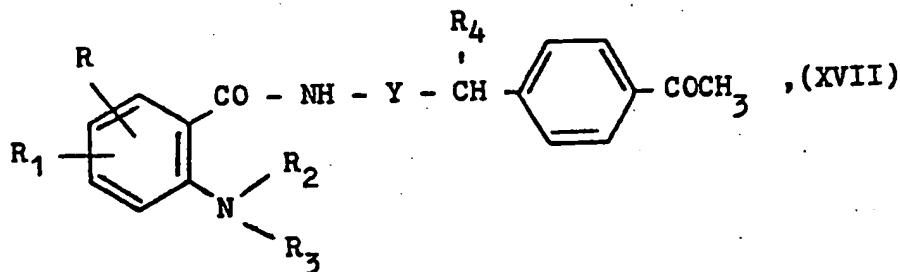
15

20

- i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Carboxy-, Alkanoylamino- oder Alkoxycarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und Z die Carboxygruppe bedeutet:

- 30 -

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R₂ bis R₄ wie eingangs definiert sind,R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit

5 einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Hypohalogenit.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei 10 Temperaturen zwischen 25 und 50°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt, so kann dieses gewünschtenfalls mittels Veresterung bzw. mittels Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der 15 Z eine veresterte Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe dar- 20 stellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder Z eine Nitrogruppe darstellen, so kann dieses mittels Reduktion

in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder Z eine Aminogruppe darstellen, übergeführt werden, und/oder

- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder
- 5 Z eine Aminogruppe darstellen, so kann dieses über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Hydroxy- oder Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und/oder Z ein Chlor- oder Bromatom oder die Nitrilgruppe darstellen, übergeführt werden,
- 10 wobei eine so gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Hydroxygruppe darstellt, anschließend mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden kann, in der R₁ eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine
- 15 Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und/oder
- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁
- 20 eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil darstellt, übergeführt werden, und/oder
- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Carboxygruppe und/oder R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxygruppe substituierte Iminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt werden, und/oder

- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der 5 R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder
- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mittels Enthalogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der 10 R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt werden, und/oder
- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion mit einem Metallhydrid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder 15
- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder
- 20 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, so kann diese mittels Halogenierung und anschließende Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch zwei Alkoxy carbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder
- 25
- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, so kann dieses mittels Acetalisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Dialkoxy methylgruppe darstellt, übergeführt 30 werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, so kann dieses mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxy carbonylgruppe substituierte Äthylengruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

10 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, so kann dieses mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxy carbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

15 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, so kann dieses mittels Alkoholyse über einen entsprechenden Iminoester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

20 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Alkoxy carbonylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

25 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Acetylgruppe darstellt, so kann dieses durch Erhitzen mit einem Amin und Schwefel und anschließend mit einer anorganischen Base in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die 2-Hydroxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

30 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, so kann dieses mittels Überführung in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Disproportionierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3
5 Kohlenstoffatomen, X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und Z ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, so kann dieses nach Überführung in eine entsprechende metallorganische Verbindung mit Kohlendioxid in eine
10 entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung bzw. Amidierung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem entsprechenden Alkohol oder Amin, Pyridin, Toluol oder Dioxan, in
15 Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, Chlorameisensäureäthylester, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol oder durch Umlagerung, z.B. mit einem entsprechenden Kohlensäurediester, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Reduktion der Nitroverbindung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)-chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Umsetzung eines Diazoniumsalzes, z.B. des Fluoroborats, des Hydrosulfats in Schwefelsäure oder des Hydrochlorids in Gegenwart von Kupfer oder eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes wie Kupfer-(I)-chlorid/Salzsäure, Kupfer-(I)-

bromid/Bromwasserstoffsäure oder Trinatrium-kupfer-(I)-tetra-cyanid bei pH 7, wird bei leicht erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 15 und 100°C, durchgeführt. Das hierzu erforderliche Diazoniumsalz wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Wasser/Salzsäure, Methanol/Salzsäure oder Dioxan/Salzsäure, durch Diazotierung einer entsprechenden Aminoverbindung mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit oder einem Ester der salpetrigen Säure, bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 5°C, hergestellt.

10 Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Äther, Tetrahydrofuran oder in einem Überschuss des verwendeten Acylierungsmittels, z.B. Ameisensäure, Essigsäure- oder Propionsäure bzw. deren Anhydriden, Säurechloriden oder Estern, gegebenenfalls in Gegenwart 15 einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen kann, und gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels bei Temperaturen zwischen -25 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und 20 der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Entbenzylierung und/oder Enthalogenierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, 30 Äthanol, Essigester oder Eisessig mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1-5 bar durchgeführt.

- Die nachträgliche O-Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Dimethylsulfat, Äthylbromid, p-Toluolsulfonsäure-benzylester oder Methansulfonsäure-isopropylester, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydroxid oder Kalium-tert.butylat und vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthanol, Pyridin oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.
- 5 Die nachträgliche Reduktion mit einem Metallhydrid wird zweckmäßig mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminimumhydrid in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, 15 durchgeführt.
- 10 Die nachträgliche Oxidation einer Hydroxymethylgruppe wird zweckmäßig mit einem Metalloxid wie Mangandioxid in einem Lösungsmittel wie Aceton oder Dichlormethan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, 15 durchgeführt.
- 20 Die nachträgliche Überführung einer Hydroxymethylgruppe in eine Halogenmethylgruppe wird mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid oder Phosphorpentachlorid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, 25 Tetrachlorkohlenstoff, Benzol oder Nitrobenzol und deren anschließende Umsetzung mit einem Malonsäureester, z.B. mit einem Alkalialz des Malonsäurediäthylester, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.
- 30 Die nachträgliche Acetalbildung wird zweckmäßigerweise in dem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel, z.B. in Methanol oder Äthanol, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder durch Umacetalisierung mit einem entsprechenden

Orthoester, z.B. Orthoameisensäuretriäthylester, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 30 und 60°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Kondensation einer Formyl-Verbindung wird 5 zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Tetrahydrofuran mit Malonsäure, mit einem Malonsäureester oder einem Trialkylphosphon-essigsäureester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base als Kondensationsmittel, z.B. in Gegenwart von Pipеридин, Kalium-tert.butylat oder Natriumhydrid, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt; durch anschließendes 10 Ansäuern, z.B. mit Salzsäure oder Schwefelsäure, erhält man die gewünschte Säure.

Die nachträgliche Friedel-Crafts-Acylierung wird mit einem entsprechenden Säurehalogenid oder Säureanhydrid in einem geeigneten 15 Lösungsmittel wie Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid, Dichloräthan oder Nitrobenzol und in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

20 Die nachträgliche Alkoholyse wird vorzugsweise in einem entsprechenden wasserfreien Alkohol als Lösungsmittel, z.B. in wasserfreiem Methanol, Äthanol oder Propanol, in Gegenwart einer Säure wie Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des 25 Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Willgerodt-Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol durch Erhitzen der Acetylverbindung mit einem Amin, z.B. mit Morpholin, in Gegenwart von Schwefel durchgeführt; das 30 so erhaltene entsprechende Thioamid wird anschließend durch Erhitzen in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumhydroxid in das entsprechende Essigsäure-Derivat übergeführt, besonders vorteilhaft wird die Umsetzung bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse eines Orthoesters wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser/Methanol, Wasser/Dioxan, Wasser/Äthanol oder Wasser/Propanol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei niederen Temperaturen,

5 z.B. bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Disproportionierung eines Sulfonsäurehydrazids, welches man durch Umsetzung eines entsprechenden Hydrazins mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivat erhält, wird in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat in 10 einem Lösungsmittel wie Äthylenglykol bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei 160-170°C, durchgeführt.

Die Überführung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I in eine entsprechende metallorganische Verbindung erfolgt zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie 15 Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Tetrahydrofuran/n-Hexan gegebenenfalls unter Schutzgas, z.B. unter Stickstoff, vorzugsweise mit einer entsprechenden Lithiumverbindung, z.B. Butyl-Lithium in n-Hexan, bei Temperaturen zwischen -60 und 50°C. Anschließend wird eine so erhaltene Lösung einer entsprechenden metallorganischen Verbindung gegebenenfalls unter 20 Schutzgas vorzugsweise in festes Kohlendioxid eingetragen.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia lassen sich ferner in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn 25 W oder Z eine Carboxygruppe darstellt oder Z eine Carboxygruppe enthält, überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure und als Basen Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Cyclohexylamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII sind literaturbekannt, bzw. man erhält sie nach an sich bekannten Verfahren. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder IV durch Umsetzung 5 einer 2-Chlor- oder 2-Brom-nitro-carbonsäure oder deren Derivate mit einem entsprechenden Amin, anschließende Reduktion der Nitrogruppe in einer so erhaltenen 2-Aminoverbindung mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff, mittels nascierendem Wasserstoff, mittels Metallen oder Metallsalzen und Überführung der so erhaltenen Aminogruppe über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine 10 entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel II oder IV. Zur Herstellung einer Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II oder IV in der R₁ eine Alkoxy- oder Phenylalkyloxygruppe darstellt, wird eine so hergestellte Hydroxy-carbonsäure anschließend 15 alkaliert und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der Y keine NH-Gruppe und kein Sauerstoffatom darstellt, erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden 4-(X-Bromalkyl)-benzol-Derivates mit Natriumcyanid und anschließende katalytische 20 Hydrierung der so erhaltenen Cyanoverbindung.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt, erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden 4-(X-Bromalkyl)-benzol-Derivates mit einer Hydroxamsäure oder deren Ester oder mit 25 einem Acyl-hydrazin und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der Y die NH-Gruppe darstellt, erhält man auch durch Umsetzung eines 4-Formyl- oder 4-Acyl-benzol-Derivates mit einem N-Acyl-hydrazin, anschließende 30 Reduktion des erhaltenen Hydrazons, z.B. mittels katalytischer Hydrierung, und anschließende hydrolytische Abspaltung des Acylrestes. Ein so erhaltener Ester der allgemeinen Formel V kann gewünschtenfalls mittels Hydrolyse in die entsprechende Carbonsäure übergeführt werden.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln VI, VIII bis X, XIV, XVI und XVII erhält man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsäure mit Ammoniak oder einem entsprechenden Amin in Gegenwart eines die Säure aktivierenden 5 oder wasserentziehenden Mittels.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel XII erhält man durch Umsetzung eines entsprechenden Carbonsäureesters mit Hydrazin oder Hydroxylamin.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln XIII oder XV erhält man durch Halogenierung eines entsprechenden Alkohols oder Umsetzung eines Sulfonsäurehalogenids mit einem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Base.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia wertvolle pharmakologische Eigenchaften auf, nämlich eine Wirkung auf den Stoffwechsel. So besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I insbesondere eine blutzuckersenkende und/oder lipidsenkende Wirkung und die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine lipidsenkende Wirkung. Außerdem stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel 15 Ia und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino- oder Cyangruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

25 A = 4-2-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

B = 4-2-(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

C = 4-2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester,

D = 4-2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl7benzoësäure,

E = 4-2-(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

F = 4-2-(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,
5

G = 4-2-(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

H = 4-2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl7benzoësäure-methylester,

I = 4-2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl7benzoësäure,

K = 4-2-(5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

L = 4-2-(5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure-hydrochlorid,
15

M = 4-2-(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

N = 4-2-(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro4,5/decan-8-yl)-benzoylamino)-äthyl7benzoësäure,

O = 4-2-(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,
20

P = 4-2-(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

Q = 4-2-(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl7benzoësäure,

R = 4-2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl7-benzoësäure,

S = 4-2-(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

5 T = 4-2-(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

U = 4-2-(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

V = 4-2-(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure-äthylester,

W = 4-2-(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

X = 4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

15 Y = 4-2-(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure-hydrochlorid,

Z = 4-2-(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure-hydrochlorid,

AA = 4-2-(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

20 BB = 4-2-(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

CC = 4-2-(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoyl-amino)-äthyl7-benzoësäure,

DD = 4-2-(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl7-benzoësäure,

- 43 -

EE = 4-[-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]-
benzoësäure-äthylester,

FF = 4-[-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]-
benzylalkohol,

5 GG = N¹-(1-(4-Carboxyphenyl)-äthyl)-N²-(5-chlor-2-piperidino-
benzoyl)-hydrazin
und

HH = 4-[-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthyl]-
benzoësäure

10 im Vergleich zu

II = 4-[-(2-Äthylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure
(siehe Beispiel 5 der BE-PS 837 311)

und die Verbindungen

15 KK = 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoë-
säure,

LL = 2-(Decahydro-3-benzazepino)-5-chlor-benzoësäure,

MM = 2-(Decahydro-3-benzazepino)-5-brom-benzoësäure,

NN = 5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoësäure
und

20 OO = 5-Methoxy-2-octamethylenimino-benzoësäure

auf ihre lipidsenkenden Eigenschaften wie folgt untersucht:

1. Blutzuckersenkende Wirkung:

Die blutzuckersenkende Wirkung der zu untersuchenden Substanzen wurde an weiblichen Ratten eigener Zucht mit dem Gewicht von 180-220 g geprüft, welche 24 Stunden vor Ver-

suchsbeginn nüchtern gesetzt wurden. Die zu untersuchenden Substanzen wurden unmittelbar vor Versuchsbeginn in 1,5%iger Methylcellulose suspendiert und per Schlundsonde appliziert.

- 5 Die Blutentnahme erfolgte unmittelbar vor Substanzapplikation, sowie 1, 2, 3 und 4 Stunden danach jeweils aus dem retroorbitalen Venenplexus. Hiervon wurden jeweils 50 µl mit 0,5 ml 0,33 N Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. Im Überstand wurde Glukose nach der Hexokinase-Methode mit Hilfe eines Analysenphotometers bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test nach Student mit $p = 0,05$ als Signifikanzgrenze.
- 10

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte in Prozent gegenüber Kontrolle:

15 Tabelle 1

Sub- stanz	25 mg/kg				10 mg/kg				5 mg/kg				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
	Stunden				Stunden				Stunden				
20	A	-31	-21	-10	-10	-32	-18	n.s.	n.s.	-12	n.s.	n.s.	n.s.
	B	-33	-23	n.s.	n.s.	-14	-9	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	C	-44	-37	-23	-24	-41	-26	-23	-14	-31	-21	-18	-15
	D	-44	-43	-41	-38	-33	-37	-36	-26	-37	-34	-28	-30
	E	-42	-43	-38	-31	-34	-24	-14	n.s.	-31	-18	n.s.	n.s.
25	F	-51	-48	-41	-40	-41	-40	-44	-39	-44	-42	-38	-35
	G	-30	-24	-27	-25	-24	-26	n.s.	n.s.	-24	-20	-21	-13
	H	-35	-41	-44	-38	-39	-46	-33	-20	-42	-47	-42	-43
	I	-41	-37	-38	-40	-39	-38	-30	-40	-47	-46	-49	-50
30	K	-43	-44	-39	-34	-40	-34	-16	n.s.	-40	-32	-20	n.s.
	L	-47	-39	-29	-27	-34	n.s.	-15	-16	-37	-29	n.s.	n.s.
	M	-38	-40	-38	-36	-38	-37	-38	-36	-42	-41	-40	-34

Fortsetzung Tabelle 1

Sub- stanz	25 mg/kg				10 mg/kg				5 mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	Stunden				Stunden				Stunden			
N	-43	-41	-36	-25	-35	-34	-24	-19	-36	-17	-10	n.s.
O	-41	-37	-33	-24	-42	-39	-25	-22	-33	-26	-28	-15
P	-37	-41	-32	-30	-37	-30	-26	-21	-29	-19	n.s.	n.s.
Q	-38	-39	-34	-37	-40	-42	-43	-44	-32	-40	-32	-23
R	-52	-37	-37	-30	-25	-28	-21	-21	-27	-25	n.s.	n.s.
S	-42	-44	-38	-32	-39	-34	-24	-12				
T	-48	-29	-25	-33								
U					-41	-43	-41	-40				
V	-34	-43	-39	-40	-19	-19	-24	-26				
W	-44	-49	-41	-46	-34	-36	-38	-38				
X	-51	-44	-39	-41	-45	-43	-45	-46	-37	-43	-37	-49
Y	-40	-45	-45	-49					-46	-79	-38	-46
Z									-45	-43	-42	-35
AA					-40	-44	-29	-39	-41	-40	-32	-32
BB									-40	-31	-14	n.s.
CC									-39	-42	-41	-38
DD	-39	-26	-22	-25	-37	-18	n.s.	n.s.	-28	-17	n.s.	n.s.
EE	-42	-41	-43	-41	-42	-41	-40	-43	-42	-41	-40	-43
FF									-35	-36	-28	-23
GG					n.s.	-31	-33	-22	-15	-25	-13	n.s.
HH									-41	-21	n.s.	n.s.
II	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.								

n.s. = statistisch nicht signifikant

2. Lipidsenkende Wirkung:

Literatur: P. E. Schurr et al. in Atherosclerosis Drug Discovery (1976), Herausgeber: C. E. Day;
 Plenum, New York, Seite 215.

Junge männliche Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 100 g wurden durch viertägige Gabe einer Diät (bestehend aus 10 % Kokosfett, 1,5 % Cholesterin, 0,5 % Chlolsäure, 0,2 % Cholinchlorid und 15 % Sucrose) hyperlipämisch gemacht.

5 Unter Beibehaltung der Diät appliziert man an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu untersuchenden Substanzen in Methylcellulose-Suspension per Schlundsonde Anschließend wurden die Tiere über Nacht nüchtern gehalten, 5 bzw. 24

10 Stunden nach der letzten Substanzapplikation wurde Blut zur Serumgewinnung entnommen.

Im Serum wurden Gesamtcholesterin (Boehringer Mannheim Testkombination 187.313) und Triglyceride (Boehringer Mannheim Testkombination 126.039) enzymatisch bestimmt. Die β -Lipoproteine wurden nach Fällung mit Ca^{++} und Heparin im Autoanalyser nephelometrisch bestimmt.

15 Die Berechnung der prozentualen Senkung erfolgte gegen eine Kontrollgruppe.

Die folgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

20	Substanz	Dosis mg/kg	Senkung in % gegenüber Kontrolle nach zweimaliger Applikation	
			Serum-Gesamt cholesterin	Serum β -Lipo- proteine
25	KK ⁺	100	- 54	- 54
	LL	100	- 39	- 43
	MM	100	- 32	- 32
	NN	100	- 31	- 29
	OO ⁺	100	- 29	- 30

30 + Serumabnahme 5 Stunden nach letzter Substanzapplikation,
alle anderen Werte 24 Stunden nach letzter Substanzapplikation.

3. Akute Toxizität:

Bei weiblichen und männlichen Mäusen eigener Zucht mit dem Gewicht von 20-26 g wurde die toxische Wirkung der Substanzen nach oraler Gabe (Suspension in 1%iger Methylcellulose) einer 5 einmaligen Dosis bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 7 Tagen geprüft. Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

	Substanz	orientierende Toxizität
10	A	> 2 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
	B	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 5 Tieren gestorben)
	D	> 2 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
	H	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
	O	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)
	T	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)
	V	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)
	W	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
	X	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
	KK	> 2 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die 20 erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung des Diabetes mellitus. Hierzu lassen sie sich, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, 25 Pulver oder Suspensionen einarbeiten. Die Einzeldosis am Erwachsenen beträgt hierbei 1-50 mg, vorzugsweise jedoch 2,5 - 20 mg, 1 oder 2 mal täglich.

- 46b -

Desweiteren eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel Ia aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften zur Behandlung von Hyperlipidämien, insbesondere des Typs IIa, IIb und IV, und dadurch bedingten atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems und lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungen wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Suspensionen oder Lösungen einarbeiten, die Einzeldosis beträgt 5 hierbei 5 bis 200 mg, vorzugsweise jedoch 5 bis 50 mg, und die Tagesdosis 10 bis 500 mg, vorzugsweise 15-150 mg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel A

2-(Decahydro-isochinolin-2-yl)-5-nitro-benzoësäure

- In 500 ml Äthanol werden 19 g (0,136 Mol) Decahydro-isochinolin,
 5 27,3 g (0,136 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoësäure und 38,6 g Kalium-carbonat unter Rühren 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Äthanols wird der Rückstand in 800 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 2N Salzsäure auf pH 4 eingestellt, wobei das Produkt auskristallisiert.
- 10 Ausbeute: 38 g (92 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 132-134°C (Isopropanol)
 Ber.: C 63,14 H 6,62 N 9,20
 Gef.: 63,02 6,48 9,38

Beispiel B

15 2-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-5-nitro-benzoësäure

- 20,1 g (0,1 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoësäure werden in 200 ml Äthanol mit 42,9 g (0,3 Mol) 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan 8 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Abdampfrückstand in Wasser aufgenommen und mit 2N Salzsäure auf pH 5,2 eingestellt, dabei fällt das Produkt aus. Nach Extraktion mit Chloroform und Trocknung über Natriumsulfat, kristallisiert nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels die Verbindung aus.
- Ausbeute: 12 g (39 % der Theorie),
 25 Schmelzpunkt: 155°C (Äthanol).
 Ber.: C 54,54 H 5,23 N 9,09
 Gef.: 54,20 5,13 8,97

Analog den Beispielen A und B wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-(2-Methyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure

Ausbeute: 99 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.

5 2-(3-Methyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure

Ausbeute: 85 % der Theorie, Schmelzpunkt: 161°C.

2-(4-Methyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure

Ausbeute: 85 % der Theorie, Schmelzpunkt: 155°C

2-(3-Aethyl-6-methyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure

10 Ausbeute: 76 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

2-(3,5-Dimethyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure

Ausbeute: 65 % der Theorie, Schmelzpunkt: 172°C.

2-(4-Methoxy-piperidino)-5-nitro-benzoësäure

Ausbeute: 68 % der Theorie, Schmelzpunkt: 140°C.

15 5-Nitro-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 196°C.

2-(4-Äthoxycarbonyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure

Ausbeute: 82 % der Theorie, Schmelzpunkt: 160°C.

5-Nitro-2-thiomorpholino-benzoësäure

20 Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 235°C.

5-Nitro-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepino)-benzoësäure

Ausbeute: 68 % der Theorie, Schmelzpunkt: 222°C.

5-Nitro-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolino)-benzoësäure

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 195°C.

- 49 -

5-Nitro-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoësäure
Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 196°C.

5-Nitro-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoësäure
Ausbeute: 66 % der Theorie, Schmelzpunkt: 192°C.

5 2-(trans-3,5-Dimethylpiperidino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 132°C.

2-(3,3,5,5-Tetramethyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: 138°C.

2-(3,5-Dimethyl-morpholino)-5-nitro-benzoësäure
10 Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.

2-(3,5-Dimethyl-thiomorpholino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 118°C..

2-(3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-yl)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 72 % der Theorie, Schmelzpunkt: 221°C.

15 5-Nitro-2-nonamethylenimino-benzoësäure
Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 127°C.

5-Nitro-2-decamethylenimino-benzoësäure
Ausbeute: 92 % der Theorie, Schmelzpunkt: 128°C.

5-Nitro-2-undecamethylenimino-benzoësäure
20 Ausbeute: 91 % der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C.

5-Nitro-2-dodecamethylenimino-benzoësäure
Ausbeute: 95 % der Theorie, Schmelzpunkt: 115°C.

2-(N-Methyl-N-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 10 % der Theorie, Schmelzpunkt: 115°C.

2-(N-Aethyl-N-cyclohexylamino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 78 % der Theorie, Schmelzpunkt: 74°C.

2-(N-Butyl-N-cyclohexylamino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 84 % der Theorie, Schmelzpunkt: 56°C.

5 2-(N-Cyclohexyl-N-isobutylamino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

2-(Decahydro-3-benzazepin-3-yl)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

2-(Octahydro-isoindol-2-yl)-5-nitro-benzoësäure
10 Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 128°C.

2-(4-Isopropyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 79 % der Theorie, Schmelzpunkt: 142°C.

2-(4-tert.Butyl-piperidino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 57 % der Theorie, Schmelzpunkt: 136°C.

15 2-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 135°C.

2,4-Dipiperidino-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 31 % der Theorie, Schmelzpunkt: 152°C.

4-Chlor-2-piperidino-5-nitro-benzoësäure
20 Ausbeute: 18 % der Theorie, Schmelzpunkt: 133°C.

5-Nitro-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoësäure
Ausbeute: 58 % der Theorie, Schmelzpunkt: 215°C.

2-(N-Methyl-N-benzylamino)-5-nitro-benzoësäure
Ausbeute: 93 % der Theorie, Schmelzpunkt: 123-126°C.

2-4-(4-Chlorphenyl)-piperazino-5-nitro-benzoësäure-hydrochlorid

Ausbeute: 71,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 225-227°C (Zers.).

2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-5-nitro-benzoësäure

5 Ausbeute: 23,1 % der Theorie, Schmelzpunkt: 155-156°C.

2-4-(2-Furoyl)-piperazino-5-nitro-benzoësäure

Ausbeute: 64,8 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-205°C.

2-(4-Benzyl-piperazino)-5-nitro-benzoësäure-hydrochlorid

Ausbeute: 86,6 % der Theorie, Schmelzpunkt: 142-145°C.

10 Beispiel C

2-Hexamethylenimino-5-nitro-benzoësäurenitril

18,4 g (0,11 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoësäurenitril werden in
250 ml Äthanol mit 22,4 g (0,21 Mol) Hexamethylenimin 4 Stunden
auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch Zu-
15 gabe von 500 ml Wasser das Produkt ölig ausgefällt. Die Fällung
wird in Chloroform aufgenommen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat
und Abdestillation des Chloroforms wird der Abdampfrückstand aus
Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 19,7 g (73 % der Theorie),

20 Schmelzpunkt: 70°C.

Ber.: C 63,65 H 6,16 H 17,13

Gef.: 63,80 6,07 17,05

Herstellung der Endprodukte der allgemeinen Formel Ia:

Beispiel 1

5-Amino-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoësäure

- In 250 ml Dimethylformamid werden 36 g (0,118 Mol) 2-(Decahydro-
 5 isochinolin-2-yl)-5-nitro-benzoësäure gelöst und bei einem
 Wasserstoffdruck von 5 bar mit 10%iger Palladiumkohle als Kata-
 lysator bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-
 aufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im
 Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristalli-
 siert.
- 10 Ausbeute: 31,2 g (96 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 252°C.
 Ber.: C 70,04 H 8,08 N 10,20
 Gef.: 70,09 7,85 10,12

Beispiel 2

15 5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoësäure

- 12 g (0,039 Mol) 2-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-3-yl)-5-
 nitro-benzoësäure werden in 100 ml Dimethylformamid bei einem
 Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur mit 10%iger Palla-
 diumkohle als Katalysator hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-
 20 aufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel
 abdestilliert und aus Äthanol umkristallisiert.
 Ausbeute: 9 g (83 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 209°C.
 Ber.: C 60,42 H 6,52 N 10,07
 25 Gef.: 60,18 6,58 10,12

Analog den Beispielen 1 und 2 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5-Amino-2-pyrrolidino-benzoësäure

Ausbeute: 79 % der Theorie, Schmelzpunkt: 208°C.

5 5-Amino-2-(2-methyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 84 % der Theorie, Schmelzpunkt: 240°C.

5-Amino-2-(3-methyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 192°C.

5-Amino-2-(4-methyl-piperidino)-benzoësäure

10 Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 215°C.

5-Amino-2-(3-äthyl-6-methyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 59 % der Theorie, Schmelzpunkt: 219°C.

5-Amino-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 87 % der Theorie, Schmelzpunkt: 234°C.

15 5-Amino-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 228°C.

5-Amino-2-heptamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 64 % der Theorie, Schmelzpunkt: 214°C.

5-Amino-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoësäure

20 Ausbeute: 76 % der Theorie, Schmelzpunkt: 275°C.

5-Amino-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 85 % der Theorie, Schmelzpunkt: 203°C.

5-Amino-2-thiomorpholino-benzoësäure

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 193°C.

5-Amino-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepino)-benzoësäure

Ausbeute: 86 % der Theorie, Schmelzpunkt: 258°C.

5-Amino-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolino)-benzoësäure

Ausbeute: 66 % der Theorie, Schmelzpunkt: 220°C.

5 5-Amino-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoësäure

Ausbeute: 83 % der Theorie, Schmelzpunkt: 255°C.

5-Amino-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoësäure

Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 248°C.

5-Amino-2-(trans-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure

10 Ausbeute: 89 % der Theorie, Schmelzpunkt: 156°C.

5-Amino-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Amino-2-(3,5-dimethyl-morpholino)-benzoësäure

Ausbeute: 83 % der Theorie, Schmelzpunkt: 255°C.

15 5-Amino-2-(3,5-dimethyl-thiomorpholino)-benzoësäure

Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 233°C.

5-Amino-2-(3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 86 % der Theorie, Schmelzpunkt: 288°C.

5-Amino-2-octamethylenimino-benzoësäure

20 Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 191°C.

5-Amino-2-nonamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 212°C.

5-Amino-2-decamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 52 % der Theorie, Schmelzpunkt: 202°C.

- 55 -

5-Amino-2-undecamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 93 % der Theorie, Schmelzpunkt: 242°C.

5-Amino-2-dodecamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 59 % der Theorie, Schmelzpunkt: 224°C.

5 5-Amino-2-(N-methyl-N-phenylamino)-benzoësäure

Ausbeute: 47 % der Theorie, Schmelzpunkt: 184°C.

5-Amino-2-(N-äthyl-N-cyclohexylamino)-benzoësäure

Ausbeute: 66 % der Theorie, Schmelzpunkt: 160°C.

5-Amino-2-(N-butyl-N-cyclohexylamino)-benzoësäure

10 Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: 140°C.

5-Amino-2-(N-cyclohexyl-N-isobutylamino)-benzoësäure

Ausbeute: 62 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C..

5-Amino-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 54 % der Theorie, Schmelzpunkt: 204°C.

15 5-Amino-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 43 % der Theorie, Schmelzpunkt: 228°C.

5-Amino-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 231°C.

5-Amino-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoësäure

20 Ausbeute: 81 % der Theorie, Schmelzpunkt: 276°C.

5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 49 % der Theorie, Schmelzpunkt: 235°C.

5-Amino-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoësäure

Ausbeute: 51 % der Theorie, Schmelzpunkt: 232°C.

5-Amino-2-(4-methyl-piperazino)-benzoësäure-hydrochlorid

Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Amino-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoësäure

Ausbeute: 95 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5 5-Amino-2-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazino]benzoësäure-hydrochlorid

Ausbeute: 80,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 305°C (Zersetzung).

5-Amino-2-(4-carbäthoxy-piperazino)-benzoësäure

Ausbeute: 87,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 195-197°C.

5-Amino-2-[4-(2-furoyl)-piperazino]benzoësäure

10 Ausbeute: 97 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Amino-2-(4-benzyl-piperazino)-benzoësäure-hydrochlorid

Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-210°C.

Beispiel 35-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoësäure

- 15 In 55 ml halbkonzentrierter Salzsäure werden 10 g (0,0365 Mol) 5-Amino-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoësäure gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 2,7 g (0,039 Mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach abgeschlossener Zugabe wird 15 Minuten nachgerührt und anschließend die Diazoniumsalzlösung in eine Suspension von 4 g Kupferpulver in 40 ml konz. Salzsäure eingetropft. Nach Rühren über Nacht entsteht eine tiefgrüne homogene Lösung, die nach Verdünnen mit 100 ml Wasser mit Chloroform erschöpfend extrahiert wird. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird der Chloroformabdpfdrückstand über eine Kiesel säule mit einem Gemisch von Essigsäureäthylester/Methanol = 9,5 : 0,5 chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 4,8 g (45 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 138°C.

Ber.: C 65,41 H 6,85 N 4,76 Cl 12,06

Gef.: 65,51 7,07 4,89 12,32

5 Beispiel 4

5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoësäure

8,5 g (0,031 Mol) 5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoësäure werden in 28 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 2,4 g (0,034 Mol) Na-triumnitrit in 10 ml Wasser diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wird unter Röhren zu einer Suspension von 3 g Kupferpulver in 3 ml konzentrierter Salzsäure zugetropft. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wird zwei Stunden nachgerührt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknung über 15 Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Beim Digerieren des Abdampfrückstandes mit Petroläther werden 6,1 g (66 % der Ausbeute) erhalten.

Schmelzpunkt: 180°C.

Ber.: C 56,47 H 5,42 N 4,71

Gef.: 56,11 5,37 4,83

Analog den Beispielen 3 und 4 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoësäure

Ausbeute: 30 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.

25 5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 74 % der Theorie, Schmelzpunkt: 124°C.

5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 47 % der Theorie, Schmelzpunkt: 165°C.

5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 52 % der Theorie, Schmelzpunkt: 107°C.

2-(3-Äthyl-6-methyl-piperidino)-5-chlor-benzoësäure

Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt: <20°C.

5 5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 46 % der Theorie, Schmelzpunkt: 167°C.

5-Chlor-2-(trans-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 132°C.

10 5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 136°C.

5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 58 % der Theorie, Schmelzpunkt: <20°C.

5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoësäure

15 Ausbeute: 51 % der Theorie, Schmelzpunkt: 217°C.

5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 97 % der Theorie, Schmelzpunkt: <20°C.

5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 34 % der Theorie, Schmelzpunkt: 113°C.

20 5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoësäure

Ausbeute: 16 % der Theorie, Schmelzpunkt: 160°C.

5-Chlor-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepino)-benzoësäure

Ausbeute: 59 % der Theorie, Schmelzpunkt: 174°C.

5-Chlor-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolino)-benzoësäure

25 Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 182°C.

5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoësäure

Ausbeute: 42 % der Theorie, Schmelzpunkt: 154°C.

5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoësäure

Ausbeute: 45 % der Theorie, Schmelzpunkt: 168°C.

5 5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 31 % der Theorie, Schmelzpunkt: 168°C.

5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 62 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoësäure

10 Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: 138°C.

5-Chlor-2-(3,5-dimethylmorpholino)-benzoësäure

Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 174°C.

5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-thiomorpholino)-benzoësäure

Ausbeute: 18 % der Theorie, Schmelzpunkt: 134°C.

15 5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 15 % der Theorie, Schmelzpunkt: 104°C.

5-Chlor-2-(3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 16 % der Theorie, Schmelzpunkt: 199°C.

5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure

20 Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 84°C.

5-Chlor-2-nonamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 30 % der Theorie, Schmelzpunkt: 78°C.

5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 65 % der Theorie, Schmelzpunkt: 70°C.

- 60 -

5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 41 % der Theorie, Schmelzpunkt: 41°C.

5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 36 % der Theorie, Schmelzpunkt: 40°C.

5 5-Chlor-2-(N-phenyl-N-methylamino)-benzoësäure

Ausbeute: 27 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.

2-(N-Athyl-N-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoësäure

Ausbeute: 24 % der Theorie, Schmelzpunkt: 152°C.

2-(N-Butyl-N-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoësäure

10 Ausbeute: 16 % der Theorie, Schmelzpunkt: 145°C.

5-Chlor-2-(N-cyclohexyl-N-isobutylamino)-benzoësäure

Ausbeute: 22 % der Theorie, Schmelzpunkt: 131°C..

5-Chlor-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 153°C.

15 5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 54 % der Theorie, Schmelzpunkt: 154°C.

5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 33 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.

5-Brom-2-octamethylenimino-benzoësäure

20 Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: 94°C.

5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 43 % der Theorie, Schmelzpunkt: 172°C.

5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 35 % der Theorie, Schmelzpunkt: 161°C.

5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl)-benzoësäure

Ausbeute: 42 % der Theorie, Schmelzpunkt: 163°C.

5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoësäure

Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt: 173°C.

5 5-Chlor-2-(4-methyl-piperazino)-benzoësäure-hydrochlorid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 132°C (Zers.).

5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoësäure

Ausbeute: 18,2 % der Theorie, Schmelzpunkt: 156-157°C.

5-Chlor-2-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazino]benzoësäure

10 Ausbeute: 30,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 228-230°C.

2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-5-chlor-benzoësäure

Ausbeute: 52 % der Theorie, Schmelzpunkt: 129-130°C.

5-Chlor-2-[4-(2-furoyl)-piperazino]benzoësäure

Ausbeute: 33,1 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-202°C.

15 2-(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoësäure-hydrochlorid

Ausbeute: 42,8 % der Theorie, Schmelzpunkt: 230-232°C (Zers.).

Beispiel 5

5-Amino-2-hexamethylenimino-benzoësäurenitril

21,4 g (0,087 Mol) 2-Hexamethylenimino-5-nitro-benzoësäurenitril

20 werden in 200 ml Dioxan und 500 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar in Gegenwart von 10%iger Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels werden 20 g (100 % der Theorie) erhalten.

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 65-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoësäurenitril

- 20 g (0,092 Mol) 5-Amino-2-hexamethylenimino-benzoësäurenitril werden in 90 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und bei 0°C
- 5 mit einer Lösung von 6,5 g (0,094 Mol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach beendeter Zugabe wird 15 Minuten nachgeführt. Die Diazoniumsalzlösung wird unter Röhren zu einer Lösung von Kupfer-(I)-chlorid in konzentrierter Salzsäure, die auf 70°C erwärmt wird, zugetropft.
- 10 Nach abgeschlossener Stickstoffentwicklung wird mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Abdestillieren des Chloroforms wird der Abdampfrückstand über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt. Als Fließmittel wird Toluol verwendet.
- 15 Ausbeute: 5 g (23 % der Theorie),
Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 75-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoësäure

- 5 g (0,021 Mol) 5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoësäurenitril werden in 32 g Kalilauge und 20 ml Wasser 8 Stunden auf 170°C erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird in Wasser gelöst. Durch Ansäuern auf pH 5 wird das Amid quantitativ ausgefällt, welches anschließend mit halbkonzentrierter Salzsäure hydrolysiert wird.
- Ausbeute: 3,6 g (67,4 % der Theorie),
25 Schmelzpunkt: 113°C.

Analog den Beispielen 5 bis 7 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-Morpholino-5-nitro-benzoësäurenitril

Ausbeute: 78 % der Theorie, Schmelzpunkt: 138°C.

- 63 -

5-Amino-2-morpholino-benzoësäurenitril

Ausbeute: 68 % der Theorie, Schmelzpunkt: 142°C.

5-Chlor-2-morpholino-benzoësäurenitril

Ausbeute: 20 % der Theorie, Schmelzpunkt: 57°C.

5-Chlor-2-morpholino-benzamid

Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: 280°C.

5-Chlor-2-morpholino-benzoësäure

Ausbeute: 60 % der Theorie, Schmelzpunkt: 157°C.

Beispiel 8

10 5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoësäure

26,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-2-octamethylenimino-benzoësäure werden in 38 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, mit 280 ml Wasser verdünnt und bei 0°C mit einer Lösung von 7,6 g (0,11 Mol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert.

15 Nach halbstündigem Nachröhren wird die Lösung mit Natriumkarbonat auf pH 7 gestellt. Zu der Diazoniumsalzlösung wird anschließend eine Lösung von Trinatrium-tetracyano-kupfer-(I)-Komplex bei 0°C zugetropft.

Diese Kupfer-(I)-Komplex-Lösung wird wie folgt erhalten: 32 g
20 (0,128 Mol) Kupfersulfat \times 5 H₂O und 8,7 g Natriumchlorid in 100 ml Wasser werden mit einer Natriumhydrogensulfatlösung, bestehend aus 6,6 g (0,0635 Mol) Natriumhydrogensulfat, 4,4 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser zum Kupfer-(I)-Chlorid reduziert. Das ausgefallene Kupfer-(I)-Chlorid wird abgesaugt, in 50 ml

25 Wasser suspendiert und in einer Lösung von 17 g (0,346 Mol) Natriumcyanid in 30 ml Wasser gelöst.

Nach abgeschlossener Stickstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch eine Stunde auf 70°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit 2N Salzsäure pH 5,5 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet

und nach Abdestillieren des Chloroforms wird das erhaltene Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Essigsäureäthylester als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 9 g (30 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 70,56 H 7,40 N 10,28

Gef.: 70,38 7,20 10,10

Beispiel 9

2-Heptamethylenimino-5-hydroxy-benzoësäure

10 26,7 g (0,107 Mol) 5-Amino-2-heptamethylenimino-benzoësäure werden in 190 ml 3N Schwefelsäure gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 8,3 g (0,12 Mol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach halbstündigem Nachrühren werden 2 g feingepulverter Harnstoff zugesetzt. Bei guter Rührung wird die Diazoniumsalzlösung zu 320 ml 50%iger Schwefelsäure, die auf 90°C erwärmt ist, zugetropft. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wird bei Raumtemperatur mit Ammoniak auf pH 4 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Der nach Trocknung über Natriumsulfat und Abdestillieren des Chloroforms ge-
15 wonnene Trockenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Chlo-
roform als Laufmittel gereinigt.
20 Nach Umkristallisation aus Isopropanol werden 8 g (30 % der Theorie) erhalten.

Schmelzpunkt: 199°C.

25 Ber.: C 67,45 H 7,68 N 5,61

Gef.: 66,87 7,71 5,65

Analog Beispiel 9 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-Hexamethylenimino-5-hydroxy-benzoësäure

Ausbeute: 24 % der Theorie, Schmelzpunkt: 214°C.

30 5-Hydroxy-2-octamethylenimino-benzoësäure

Ausbeute: 27 % der Theorie, Schmelzpunkt: 208°C.

5-Hydroxy-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 33 % der Theorie, Schmelzpunkt: 240°C.

5-Hydroxy-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure

Ausbeute: 67,4 % der Theorie, Schmelzpunkt: 248-250°C.

5 Beispiel 10**5-Methoxy-2-octamethylenimino-benzoësäure**

3,2 g (12,2 mMol) 5-Hydroxy-2-octamethylenimino-benzoësäure werden in 20 ml absolutem Dimethylformamid mit 0,6 g (25 mMol) Natriumhydroxid versetzt und auf 50°C erwärmt, dabei fällt zum 10 Teil das Natriumsalz aus. Nach Zugabe von 5,2 g (36,6 mMol) Methyljodid in 3 ml absolutem Dimethylformamid wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Dimethylformamids wird der rohe 5-Methoxy-2-octamethylenimino-benzoësäure-methylester über eine Kieselgelsäule mit Chloroform als 15 Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.
Dieser Ester wird mit Natronlauge bei 80°C hydrolysiert. Nach dem Ansäuern auf pH 5,2 wird mit Chloroform extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und der Abdampfrückstand mit Petrol- 20 äther digeriert.

Ausbeute: 85 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 84°C.
Ber.: C 69,28 H 8,35 N 5,04
Gef.: 69,12 8,29 4,95

25 Analog Beispiel 10 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoësäure

Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 141°C.

2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoësäure

Ausbeute: 30 % der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C.

2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoësäure
Ausbeute: 78 % der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C.

5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoësäure
Ausbeute: 87 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5 5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoësäure
Ausbeute: 60 % der Theorie, Schmelzpunkt: 78°C.

5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoësäure
Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Methoxy-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoësäure
10 Ausbeute: 22 % der Theorie, Schmelzpunkt: 156°C.

5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoësäure
Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt: 124°C.

5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoësäure
Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt: 72°C.

15 5-Benzylxy-2-piperidino-benzoësäure
Ausbeute: 41 % der Theorie, Schmelzpunkt: 188°C.

Herstellung der Endprodukte der allgemeinen Formel I:

Beispiel 1

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

5 Zu einer Lösung von 1,06 g (5,3 mMol) 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 1,03 g (6,3 mMol) N,N'-Carbonyl-diimidazol zugesetzt. Nach 1-2 Stunden wird zu dem gebildeten Imidazolid eine Lösung von 1,13 g (6,3 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäuremethylester in 2 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der rohe Ester wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigsäureäthylester (9:1) als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Der Trockenrückstand der vereinigten Fraktionen, die den gereinigten Ester enthalten, wird mit Petroläther behandelt.

Ausbeute: 0,9 g (47,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 94°C

Ber.: C 62,7 H 5,88 N 7,57

Gef.: 63,3 5,86 7,75

Beispiel 2

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

25 0,55 g (1,56 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester werden in 40 ml einer Mischung aus Methanol/Dioxan (2:1) gelöst. Nach Zusatz von 0,29 g (4,8 mMol) Kaliumhydroxid, gelöst in 3 ml Wasser, werden bei Raumtemperatur 30 ml Wasser so langsam zugetropft, daß es zu keiner Ausfällung des Esters kommt. Nach einigen Stunden wird das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, die wässrige Phase mit Chloroform ausgeschüttelt und die wässrige Phase mit 2N Salzsäure auf pH 5,5 gestellt, dabei fällt die Säure aus.

Ausbeute: 0,38 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165°C

Ber.: C 62,45 H 5,52 N 8,06

Gef. 62,30 5,62 7,87

5 Beispiel 3

4-/2-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

0,32 g (1 mMol) 4-/2-(2-Amino-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure (Schmelzpunkt: 196°C, hergestellt aus 2-Amino-5-chlorbenzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog

- 10 Beispiel 1 und anschließende alkalische Verseifung analog Beispiel 2) werden in 10 ml Formalin und 30 ml Eisessig nach Zusatz von 500 mg 10%iger Palladiumkohle bei Raumtemperatur im Autoklaven bei 5 bar mit Wasserstoff behandelt. Nach Filtration und Abdestillation der Lösungsmittel wird die Säure in Natronlauge
- 15 gelöst und mit 2N-Salzsäure ausgefällt.

Ausbeute: 0,11 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165°C

Ber.: C 62,45 H 5,52 N 8,06

Gef. 62,38 5,68 7,90

20 Beispiel 4

4-/2-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4-/2-(5-Chlor-2-methylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure (Schmelzpunkt: 205°C) analog Beispiel 3.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 165°C

Beispiel 54-[2-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester

- 1,06 g (5,3 mMol) 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure werden
 5 mit 7 ml Thionylchlorid bei 40-50°C in das Säurechlorid über-
 führt. Nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids wird das
 rohe Säurechlorid in 10 ml absolutem Pyridin mit 0,95 g
 (5,3 mMol) 4-(2-Aminoäthyl)-benzoësäure-methylester umgesetzt.
 Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird ca. 20 Minuten
 10 auf 50-70°C erhitzt und anschließend das Pyridin am Rotations-
 verdampfer abdestilliert. Der Trockenrückstand wird in Eiswasser
 gelöst, mit Natronlauge alkalisch gestellt und diese Lösung mit
 Chloroform extrahiert. Der Trockenrückstand der über Natrium-
 sulfat getrockneten Chloroformextrakte wird über eine Kiesel-
 15 gelsäule mit Toluol:Essigester = 9:1 als Fließmittel chromato-
 graphisch gereinigt.
 Ausbeute: 1,4 g (73 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 94°C
 Ber.: C 62,7 H 5,88 N 7,57
 20 Gef.: 62,9 5,73 7,63

Beispiel 64-[2-(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester

- Hergestellt aus 5-Brom-2-dimethylamino-benzoësäure und 4-(2-
 25 Amino-äthyl)-benzoësäuremethylester analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 93,5 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 99°C
 Ber.: C 56,35 H 5,21 N 6,90
 Gef.: 56,10 5,32 7,01

- 70 -

Beispiel 74- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse

5 analog Beispiel 2.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 187°C

Ber.: C 55,4 H 4,89 N 7,16

Gef.: 55,2 4,97 7,01

10 Beispiel 84- $\bar{\beta}$ -(5-Fluor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Fluor-2-dimethylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 56°C

Ber.: C 66,30 H 6,14 N 8,13

Gef.: 66,28 6,22 8,13

Beispiel 920 4- $\bar{\beta}$ -(5-Fluor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Fluor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 108°C

Ber.: C 65,55 H 5,80 N 8,47

Gef.: 64,98 5,68 8,38

Beispiel 104-[2-(2-Dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester

5 Hergestellt aus 2-Dimethylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-
 benzoësäure-methylester analog Beispiel 1. Die Reaktion wurde
 bei 60-70°C durchgeführt.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 74°C

Ber.: C 70,0 H 6,78 N 8,56

10 Gef.: 69,8 6,92 8,54

Beispiel 114-[2-(2-Dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure

15 Hergestellt aus 4-[2-(2-Dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 107°C

Ber.: C 69,25 H 6,45 N 8,96

Gef.: 69,50 6,62 9,00

Beispiel 124-[2-(5-Chlor-2-diäthylamino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester

20 Hergestellt aus 5-Chlor-2-diäthylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 51 % der Theorie,

- 72 -

Schmelzpunkt: 93°C

Ber.:	C 64,86	H 6,48	N 9,12
Gef.:	65,01	6,54	9,38

Beispiel 135 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-diäthylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-diäthylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 95°C

Ber.:	C 64,1	H 6,17	N 7,46
Gef.:	64,2	6,09	7,32

Beispiel 1415 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.:	C 68,03	H 7,69	N 6,10	Cl 7,72
Gef.:	68,59	7,68	5,93	7,51

Beispiel 154- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

25 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

- 73 -

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 113°C

Ber.:	C	66,88	H	7,24	N	6,49	Cl	8,22
Gef.:		66,50		7,28		6,32		8,40

5 Beispiel 16

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dipentylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dipentylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-120°C

Ber.:	C	69,05	H	8,07	N	5,75	Cl	7,28
Gef.:		68,84		7,99		6,05		7,54

Beispiel 17

15 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dipentylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dipentylamino-benzoylamino-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 36,5 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	68,03	H	7,68	N	6,10	Cl	7,72
Gef.:		67,93		7,64		6,02		7,86

Beispiel 18

25 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

- 74 -

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-121°C

5 Ber.: C 65,88 H 5,00 N 7,32 Cl 9,26
Gef.: 65,86 4,85 7,47 9,38

Beispiel 19

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog
10 Beispiel 2.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-255°C

Ber.: C 65,13 H 4,65 N 7,59 Cl 9,61
15 Gef.: 65,07 4,74 7,34 9,07

Beispiel 20

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-(N-cyclohexyl-methylamino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-(N-Cyclohexyl-methylamino)-5-chlor-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog
20 Beispiel 1.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98°C

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,33
25 Gef.: 67,60 6,81 6,28

Beispiel 214-[2-(5-Chlor-2-[N-cyclohexyl-methylamino/benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure

5 Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-[N-cyclohexylmethyamino]-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166°C

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75

10 Gef.: 66,63 6,79 6,66

Beispiel 224-[2-(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure-äthylester

15 Hergestellt aus 5-Brom-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 76°C

Ber.: C 60,13 H 5,92 N 6,09

Gef.: 60,35 5,97 6,19

Beispiel 234-[2-(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure

Hergestellt aus 4-[2-(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

25 Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 201°C

Ber.: C 58,47 H 5,37 N 6,49

Gef.: 58,56 5,40 6,55

Beispiel 244- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164°C

Ber.: C 65,19 H 5,99 N 7,24

Gef.: 65,35 6,00 7,23

10 Beispiel 254- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

15 Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 184°C

Ber.: C 64,42 H 5,68 N 7,52 Cl 9,51

Gef.: 64,46 5,96 7,47 9,38

Beispiel 2620 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 98°C.

Ber.: C 66,00 H 6,29 N 7,00

Gef.: 66,00 6,37 6,81

Beispiel 274- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C

Ber.: C 65,20 H 5,98 N 7,24

Gef.: 65,10 6,00 7,30

10 Beispiel 284- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 23 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 82°C

Ber.: C 66,57 H 6,56 N 6,75

Gef.: 66,82 6,42 6,78

Beispiel 2920 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 2.

25 Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178°C

Ber.: C 65,91 H 6,29 N 6,99

Gef.: 65,73 6,28 7,13

Beispiel 304- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoësäure und
 5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 51 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 93°C
 Ber.: C 66,57 H 6,56 N 6,75
 Gef.: 66,52 6,38 6,81

10 Beispiel 314- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoyl-amino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse
 15 analog Beispiel 2.
 Ausbeute: 83 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 194°C
 Ber.: C 65,91 H 6,29 N 6,99
 Gef.: 66,20 6,25 6,95

20 Beispiel 324- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoësäure und
 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.
 25 Ausbeute: 48 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 55°C
 Ber.: C 66,57 H 6,56 N 6,75
 Gef.: 66,38 6,35 6,82

- 79 -

Beispiel 334-[2-(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure

5 Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoyl-amino)-äthyl]benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 211°C

Ber.: C 65,91 H 6,29 N 6,99
10 Gef.: 66,07 6,25 7,02

Beispiel 344-[2-(5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester

15 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,33
20 Gef.: 68,00 7,10 6,50

Beispiel 354-[2-(5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure

25 Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 40°C

- 80 -

Ber.:	C	67,19	H	6,81	N	6,53
Gef.:		67,30		6,98		6,42

Beispiel 36

4-/2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95°C

Ber.:	C	67,20	H	6,81	N	6,53
Gef.:		67,14		6,62		6,68

Beispiel 37

4-/2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoësäure-methylester

2,7 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure werden mit 3,57 g (0,03 Mol) Thionylchlorid in 20 ml Chloroform

4,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 10 ml Chloroform gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur in eine Lösung von 2,16 g (0,01 Mol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester-hydrochlorid und 3,03 g (0,03 Mol) Triäthylamin, gelöst in 15 ml Chloroform, getropft. Nach 15 Minuten ist die Zugabe beendet.

Danach wird noch 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch zweimal mit Wasser und einmal

mit verdünnter Essigsäure gewaschen. Die Chloroform-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reinigung wird der erhaltene Rückstand über eine Kieselgel-Säule gegeben (Chloroform/Aceton = 9:1). Die reinen Fraktionen werden nach Abdampfen des Lösungsmittels nochmals aus Methylenchlorid/Petroläther (20:1) umkristallisiert.

30

- 81 -

Ausbeute: 3,3 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 94-95°C

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53 Cl 8,27

Gef.: 67,11 6,78 6,70 8,39

5 Beispiel 38

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

2,15 g (0,005 Mol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester werden in 50 ml Äthanol und 10 ml 1N Natronlauge 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt.
 Nach dem Abkühlen wird der größte Teil des Alkohols im Vakuum entfernt und mit 60 ml Wasser versetzt. Beim schwachen Ansäuern mit Essigsäure auf etwa pH 6 fällt ein Niederschlag aus, der nach einigem Stehen abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,82 g (87,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 204 - 206°C

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75 Cl 8,55

Gef.: 66,59 6,48 6,71 8,45

20 Beispiel 39

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 64,78 H 6,57 N 6,30

Gef.: 64,95 6,62 6,15

Beispiel 404- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2- (4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2- (4-methoxy-piperidino)-benzoyl-
 5 amino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
 analog Beispiel 2.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C

Ber.:	C 63,38	H 6,04	N 6,72
10 Gef.:	63,46	5,95	6,72

Beispiel 414- $\bar{\beta}$ - (5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Methoxy-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-
 15 Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118°C

Ber.:	C 70,22	H 7,36	N 6,82
Gef.:	70,76	7,42	7,36

20 Beispiel 424- $\bar{\beta}$ - (5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - (5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
 25 analog Beispiel 2. Die erhaltene Verbindung wurde im Aceton mit isopropanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158°C

- 83 -

Ber.:	C 63,07	H 6,49	N 6,68
Gef.:	63,00	6,31	6,61

Beispiel 435 4-2-(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: <20°C

10 Ber.:	C 67,78	H 7,05	N 6,33
Gef.:	67,95	7,16	6,33

Beispiel 444-2-(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

15 Hergestellt aus 4-2-(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 186°C

10 Ber.:	C 66,57	H 6,56	N 6,75
Gef.:	66,45	6,43	6,70

Beispiel 454- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Nitro-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-

5 Aminoäthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 104°C

Ber.: C 64,92 H 6,40 N 9,87

Gef.: 65,17 6,38 9,67

10 Beispiel 464- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäureHergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

15 Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194-195°C

Ber.: C 63,46 H 5,83 N 10,57

Gef.: 63,20 5,79 10,38

Beispiel 4720 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 124°C

Ber.: C 70,50 H 6,13 N 5,87

Gef.: 70,60 6,26 5,84

Beispiel 484-[2-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure

5 Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoyl-amino)-äthyl]benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C

Ber.: C 70,04 H 5,88 N 6,05

10 Gef.: 70,12 6,08 6,05

Beispiel 494-[2-(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-yl-(8))-benzoyl-amino)-äthyl]benzoësäure-methylester

15 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-yl-(8))-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167°C

Ber.: C 62,81 H 5,93 N 6,11

20 Gef.: 62,80 5,89 5,93

Beispiel 504-[2-(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-yl-(8))-benzoyl-amino)-äthyl]benzoësäure

25 Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-yl-(8))-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

- 86 -

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190°C

Ber.: C 61,95 H 5,88 N 6,28

Gef.: 61,74 6,03 6,52

5 Beispiel 514- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoë-

säure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoësäure-methylester analog Bei-

10 spiel 1.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70°C

Ber.: C 63,48 H 6,18 N 5,92

Gef.: 63,30 6,08 5,91

15 Beispiel 524- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(4-hydroxycarbonyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäureHergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-

benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester durch alkalische

20 Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 7,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238°C

Ber.: C 61,32 H 5,38 N 6,50

Gef.: 61,32 5,33 6,71

25 Beispiel 534- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoë-säure-methylester

- 87 -

Hergestellt aus 5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 81°C

5 Ber.: C 66,60 H 6,56 N 6,75

Gef.: 66,28 6,30 6,67

Beispiel 54

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

10 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182°C

15 Ber.: C 66,00 H 6,29 N 6,99

Gef.: 66,20 6,40 7,15

Beispiel 55

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-morpholino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

20 Hergestellt aus 5-Chlor-2-morpholino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 111°C

Ber.: C 62,55 H 5,75 N 6,95

25 Gef.: 62,48 5,74 6,94

Beispiel 564- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-morpholino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-morpholino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

5

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 186°C

Ber.: C 61,75 H 5,44 N 7,20

Gef.: 61,60 5,41 7,10

10

Beispiel 574- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

15

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C

Ber.: C 60,20 H 5,53 N 6,69

Gef.: 60,62 5,76 6,96

Beispiel 58

20

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

25

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210°C

Ber.: C 59,32 H 5,23 N 6,92

Gef.: 59,25 5,19 6,80

Beispiel 59

4-[2-(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester-S-oxyd

5 Hergestellt aus 5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoësäure-S-oxyd und
4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152°C

Ber.: C 57,99 H 5,33 N 6,44

Gef.: 58,30 5,22 6,52

10 Beispiel 60

4-[2-(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-S-oxyd

15 Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester-S-oxyd durch alkalische Hydrolyse
analog Beispiel 2.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202°C

Ber.: C 57,07 H 5,03 N 6,66

Gef.: 57,46 5,07 6,30

20 Beispiel 61

4-[2-(5-Chlor-2-[1,2,4,5-tetrahydro-3H-3benzazepin-yl-(3)]-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-methylester

25 Hergestellt aus 5-Chlor-2-[1,2,4,5-tetrahydro-3H-3benzazepin-yl-(3)]-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methyl-ester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 126°C

- 90 -

Ber.:	C	70,04	H	5,88	N	6,05
Gef.:		70,20		5,81		5,94

Beispiel 62

5 4- /\!- (5-Chlor-2- /\!- 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3benzazepin-yl-(3) /\!- benzoylamino)-äthyl /\!- benzoësäure

Hergestellt aus 4- /\!- (5-Chlor-2- /\!- 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-yl-(3) /\!- benzoylamino)-äthyl /\!- benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 148°C

Ber.:	C	69,55	H	5,61	N	6,24
Gef.:		69,87		5,90		6,10

Beispiel 63

15 4- /\!- (5-Chlor-2- /\!- 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-yl-(2) /\!- benzoylamino)-äthyl /\!- benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2- /\!- 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinyl-(2) /\!- benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 94°C

Ber.:	C	69,55	H	5,61	N	6,24
Gef.:		69,65		5,65		6,14

Beispiel 64

25 4- /\!- (5-Chlor-2- /\!- 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-yl-(2) /\!- benzoylamino)-äthyl /\!- benzoësäure

Hergestellt aus 4- /\!- (5-Chlor-2- /\!- 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-

- 91 -

yl-(2-/benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 173°C

5	Ber.:	C	69,04	H	5,33	N	6,44	Cl	8,15
	Gef.:		68,45		5,56		6,21		8,57

Beispiel 65

4-/2-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester

10 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132°C

Ber.:	C	67,84	H	5,90	N	8,79
Gef.:		67,72		5,92		8,66

Beispiel 66

4-/2-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure

20 Hergestellt aus 4-/2-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoyl-amino)-äthyl/benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166°C

Ber.:	C	67,07	H	5,65	N	9,06
Gef.:		67,30		5,96		8,99

Beispiel 674- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester

5 Hergestellt aus 5-Chlor-2- $\bar{\beta}$ -(2-pyridyl)-piperazino $\bar{\beta}$ benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester-hydrochlorid in Gegenwart von Thionylchlorid und Triäthylamin analog Beispiel 37.

Ausbeute: 44,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 153-154°C

10 Ber.:	C 60,58	H 5,48	N 10,87	Cl 13,76
Gef.:	60,31	5,52	10,68	13,93

Beispiel 684- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoylamino-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

15 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoylamino-äthyl $\bar{\beta}$ benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.).

20 Ber.:	C 64,58	H 5,42	N 12,05	Cl 7,63
Gef.:	64,36	5,49	11,87	7,48

Beispiel 694- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-1-methyl-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 42,7 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 93-94°C

Ber.: C 66,57	H 6,56	Cl 8,54	N 6,75
10 Gef.: 66,82	6,57	8,47	6,58

Beispiel 704- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 76 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 192-194°C

Ber.: C 65,91	H 6,28	Cl 8,84	N 6,99
20 Gef.: 66,00	6,30	8,77	6,87

Beispiel 714- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

- 94 -

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 159-161°C

Ber.: C 63,23 H 5,87 Cl 9,83 N 7,76

Gef.: 63,42 6,07 9,56 7,67

5 Beispiel 72

4- $\text{C}_2\text{-}(\text{5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino})\text{-1-methyl-äthyl}\text{benzoësäure-methylester}$

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-1-methyl-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 61,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 79-80°C

Ber.: C 64,07 H 6,18 Cl 9,46 N 7,47

Gef.: 64,40 6,52 9,14 7,20

15 Beispiel 73

4- $\text{C}_2\text{-}(\text{5-Amino-2-piperidino-benzoylamino})\text{-äthyl}\text{benzoësäure-äthylester}$

20 30 g (70,5 mMol) 4- $\text{C}_2\text{-}(\text{5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino})\text{-äthyl}\text{benzoësäure-äthylester}$ werden in 500 ml Methanol:Äthanol (1:1) und Palladium-Kohle als Katalysator, bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wird die Verbindung durch Filtration über Kieselgel mit Essigsäureäthylester als Laufmittel gereinigt.

25 Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

- 95 -

Ber.: C 69,84 H 7,39 N 10,62
 Gef.: 70,10 7,20 10,43

Beispiel 74

5 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Amino-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Amino-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2. Anschließend wird das Produkt in Aceton mit isopropanolischer Salzsäure in das Dihydrochlorid überführt.

10 Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70°C

Ber.: C 57,26 H 6,18 N 9,54

Gef.: 57,40 6,30 9,52

Beispiel 75

15 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Acetamino-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2,5 g (6,3 mMol) 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Amino-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester und 25 ml Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur. Das Reaktionsprodukt fällt

20 aus und wird mit Äther nachgewaschen.

Ausbeute: 1,9 g (69 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165°C

Ber.: C 68,62 H 7,14 N 9,60

Gef.: 68,92 7,09 9,50

Beispiel 764- $\bar{\beta}$ -(5-Acetamino-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

5 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Acetamino-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212°C

Ber.:	C 67,46	H 6,64	N 10,26
10 Gef.:	67,00	6,67	10,04

Beispiel 774- $\bar{\beta}$ -(5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

15 Hergestellt aus 5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Äthylamino)-benzoësäure-methylester analog

Beispiel 1.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138-140°C

Ber.:	C 60,87	H 6,60	N 8,87	S 6,77
20 Gef.:	61,08	6,67	8,86	6,80

Beispiel 784- $\bar{\beta}$ -(5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

25 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 2.

- 97 -

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220°C

Ber.: C 60,11 H 6,36 N 9,14 S 6,98

Gef.: 60,30 6,42 8,96 6,98

5 Beispiel 794-/2-(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Cyano-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97°C

Ber.: C 71,08 H 6,71 N 10,36

Gef.: 71,37 6,74 10,33

Beispiel 8015 4-/2-(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4-/2-(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 190°C

Ber.: C 70,00 H 6,14 N 11,13

Gef.: 69,81 6,03 10,98

- 98 -

Beispiel 814-/ $\bar{2}$ -(5-Äthoxycarbonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/ $\bar{1}$ -benzoësäure-äthylester-hydrochlorid

2,5 g (6,2 mMol) 4-/ $\bar{2}$ -(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-
 5 äthyl/ $\bar{1}$ benzoësäure-äthylester werden in 80 ml Äthanol gelöst
 und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach sechstägigem Stehen
 bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel eingedampft, der
 Rückstand in Eiswasser gelöst, mit Natronlauge auf pH 9
 gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über
 10 Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der
 Abdampfrückstand in Äther mit ätherischer Salzsäure in das
 Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 2,5 g (89,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 86-88°C

15 Ber.: C 63,85 H 6,80 N 5,72 Cl 7,24
 Gef.: 63,71 6,69 5,74 7,11

Beispiel 824-/ $\bar{2}$ -(5-Hydroxycarbonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/ $\bar{1}$ -benzoësäure

20 Hergestellt durch alkalische Hydrolyse von 4-/ $\bar{2}$ -(5-Äthoxycarbonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/ $\bar{1}$ benzoësäure-äthylester-hydrochlorid analog Beispiel 2.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 242°C

25 Ber.: C 66,65 H 6,10 N 7,06
 Gef.: 65,96 6,18 7,23

- 99 -

Beispiel 83

4-[2-(2-(4-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure-methylester

- 5 a) 4-[2-(2-Chlor-5-nitro-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure-methyl-ester

10 8 g (40 mMol) 2-Chlor-5-nitro-benzoësäure werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 6,8 g (44 mMol) N,N'-Carbonyl-diimidazol in das Imidazolid überführt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden werden 7,9 g (44 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester bei Raumtemperatur zugesetzt und noch ca. 16 Stunden gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Toluol:Essigsäureäthylester (1:1) als Laufmittel chromatographisch gereinigt.

15 Ausbeute: 12 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 163°C

Ber.: C 56,28 H 4,17 N 7,72

Gef.: 56,58 4,41 7,82

- 20 b) 4-[2-(2-(4-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure-methylester

25 Eine Lösung von 5 g (14 mMol) 4-[2-(2-Chlor-5-nitro-benzoylamino)-äthyl]-benzoësäure-methylester in 100 ml Äthanol wird mit 2,83 (28 mMol) 4-Hydroxy-piperidin 14 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer, wird der Trockenrückstand in Eiswasser gelöst, mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat, Abdestillation des Chloroforms wird der Rückstand aus Isopropanol kristallisiert.

- 100 -

Ausbeute: 5,5 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 147°C

Beispiel 84

- 4-/2-(5-Amino-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-
5 benzoësäure-methylester

5,3 g (12,4 mMol) 4-/2-(2-(4-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-
benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester werden in 100 ml

Methanol mit 10 tiger Palladium-Kohle bei Raumtemperatur
und einem Wasserstoffdruck von 1 bar hydriert.

- 10 Ausbeute: 91 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 78°C

Beispiel 85

- 4-/2-(5-Chlor-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-
benzoësäure-methylester

- 15 20,5 g (52 mMol) 4-/2-(5-Amino-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoyl
amino)-äthyl/benzoësäure-methylester werden in 80 ml halb-
- konzentrierter eiskalter Salzsäure gelöst und mit einer
Lösung von 4 g Natriumnitrit in 25 ml eiskaltem Wasser
diazotiert. Diese Lösung wird zu einer Suspension von 6 g
- 20 Kupferpulver und 10 ml HCl zugetropft. Nach beendeter Stick-
stoffentwicklung fällt ein zähes Öl aus. Dieses Öl wird
mit Chloroform extrahiert und nach Trocknung über Natriumsul-
fat über eine Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Essigsäure-
äthylester:Methanol (9:1) gereinigt.
- 25 Ausbeute: 30 % der Theorie,
Schmelzpunkt: <20°C
- | | | | |
|-------|---------|--------|--------|
| Ber.: | C 63,38 | H 6,04 | N 6,72 |
| Gef.: | 63,62 | 6,21 | 6,55 |

Beispiel 864- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2- (4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

- 4,5 g (11,3 mMol) 4- $\bar{\beta}$ - (5-Amino-2- (4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester werden in 20 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und bei 0°C mit 0,87 g (12,4 mMol) Natriumnitrit, gelöst in 6 ml Wasser, diazotiert. Diese Lösung wird zu einer Suspension von 1,2 g Kupferpulver in 3 ml konzentrierter Salzsäure zugetropft. Nach 2-stündigem Röhren wird für ca. 20 Minuten auf 75°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Abdampfrückstand über eine Kieselgelsäule mit Chloroform:Methanol (9:1) als Laufmittel gereinigt.
- Ausbeute: 2,4 g (52 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 190°C
- | | | | |
|-------|--------|--------|--------|
| Ber.: | C 62,6 | H 5,75 | N 6,93 |
| Gef.: | 62,14 | 5,84 | 6,83 |

Beispiel 8720 4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2- (3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - (5-Amino-2- (3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-methylester analog Beispiel 85.

- Ausbeute: 30 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 20°C
- | | | | |
|-------|---------|--------|--------|
| Ber.: | C 63,38 | H 6,04 | N 6,72 |
| Gef.: | 63,48 | 6,21 | 6,65 |

Beispiel 884- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\gamma}$ -benzoësäure-hydrat

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Amino-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\gamma}$ -benzoësäure-methylester analog Beispiel 86.
 5 Ausbeute: 40 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 100-110°C
 Ber.: C 59,93 H 5,98 N 6,65
 Gef.: 60,19 6,08 6,62

10 Beispiel 894- $\bar{\gamma}$ -(2-(3-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthyl $\bar{\gamma}$ -benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(2-Chlor-5-nitro-benzoylamino)-äthyl $\bar{\gamma}$ -benzoësäure-methylester und 3-Hydroxy-piperidin analog
 15 Beispiel 83.
 Ausbeute: 43,5 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 78-80°C

Beispiel 904- $\bar{\gamma}$ -(5-Amino-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\gamma}$ -benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(3-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoyl-amino)-äthyl $\bar{\gamma}$ -benzoësäure-methylester durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 84.
 25 Ausbeute: 90 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 82°C

Beispiel 914- $\bar{\beta}$ -(2-Piperidino-5-propyloxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Zu einer Lösung von 2 g (7,6 mMol) 2-Piperidino-5-propyloxy-
 5 benzoësäure in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 1,3 g
 (8 mMol) N,N'-Carbonyl-diimidazol zugesetzt und anschließend
 unter Ausschluß von Feuchtigkeit etwa 10-14 Stunden auf Rück-
 flußtemperatur erhitzt. Nachdem sich das Imidazolid fast quan-
 titativ gebildet hat, wird die Lösung mit 1,5 g (8 mMol) 4-(2-
 10 Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester versetzt und weitere 4-6
 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Tetrahydro-
 furans am Rotationsverdampfer wird der rohe Ester über eine
 Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester (9:1) als Fließmittel chro-
 matographisch gereinigt. Die Fraktionen, die den gereinigten
 15 Ester enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel ab-
 destilliert.

Ausbeute: 2,4 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 71,20 H 7,81 N 6,38

20 Gef.: 71,30 8,02 6,54

Beispiel 924- $\bar{\beta}$ -(2-Piperidino-5-propyloxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

1,8 g (4,1 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(2-Piperidino-5-propyloxy-benzoylamino)-
 25 äthylbenzoësäure-äthylester werden in einer Mischung aus 15 ml
 Methanol und 15 ml Dioxan gelöst. Bei Raumtemperatur wird 1 ml
 30%ige Natronlauge, verdünnt mit 30 ml Wasser, unter Rühren so
 langsam zu der Esterlösung zugetropft, daß es zu keiner blei-
 benden Ausfällung des Esters kommt. Die Zugabe ist nach ca. 2
 30 Stunden beendet. Nach einigen Stunden Nachröhren werden die or-
 ganischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert,

die wässrige Phase mit Chloroform ausgeschüttelt und die wässrige Phase mit 2 N Salzsäure auf pH 4 gestellt. Nach Extraktion mit Chloroform, Trocknung der Chloroformphase und Abdampfen des Chloroforms wird aus einer Lösung in Aceton 5 das Hydrochlorid mit isopropanolischer Salzsäure ausgefällt.

Ausbeute: 1,65 g (90 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 236°C

Ber.: C 64,48 H 7,00 N 6,26 Cl 7,93

Gef.: 64,24 7,06 6,17 8,13

10 Beispiel 93

4-/2-(5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

15 Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-72°C

Ber.: C 71,20 H 7,81 N 6,38

Gef.: 71,10 7,74 6,40

Beispiel 94

20 4-/2-(5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-/2-(5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

25 Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-226°C

Ber.: C 64,48 H 6,98 N 6,26 Cl 7,93

Gef.: 64,77 7,30 6,40 7,79

Beispiel 954- $\bar{\gamma}$ -(5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 92.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 66°C

Ber.: C 72,47 H 8,38 N 5,82

Gef.: 72,68 8,29 5,87

10 Beispiel 964- $\bar{\gamma}$ -(5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog

Beispiel 92.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152-154°C

Ber.: C 66,30 H 7,62 N 5,72 Cl 7,24

Gef.: 66,43 7,98 5,77 7,26

20 Beispiel 974- $\bar{\gamma}$ -(5-Benzyloloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Benzyloloxy-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C

Ber.: C 74,04 H 7,04 N 5,75

Gef.: 73,90 7,14 6,03

5 Beispiel 98

4- $\bar{\beta}$ -(5-Benzylloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Benzylloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

10 Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176°C

Ber.: C 73,34 H 6,59 N 6,10

Gef.: 73,34 6,76 6,13

Beispiel 99

15 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Aminopropyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 1004- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-äthylbenzoësäure

5 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-145°

Ber.:	C	65,90	H	6,28	Cl	8,84	N	6,98
10 Gef.:		65,85		6,45		8,83		6,99

Beispiel 1014- $\bar{\beta}$ -(3-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

15 Hergestellt aus 3-Chlor-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92-94°C

Ber.:	C	65,91	H	6,28	Cl	8,85	N	6,99
Gef.:		65,71		6,19		9,07		6,93

20 Beispiel 1024- $\bar{\beta}$ -(3-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(3-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

- 108 -

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 155-158°C

Ber.: C 65,19 H 5,99 Cl 9,17 N 7,24

Gef.: 64,96 5,99 9,38 7,50

5 Beispiel 103**4- $\bar{2}$ -(4-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester**

Hergestellt aus 4-Chlor-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

10 Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 8,54 Cl 6,75

Gef.: 66,58 6,57 8,42 6,99

Beispiel 104**15 4- $\bar{2}$ -(4-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure**

Hergestellt aus 4- $\bar{2}$ -(4-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 92.

Ausbeute: 66,7 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 164-166°C

Ber.: C 65,20 H 5,99 N 9,16 Cl 7,24

Gef.: 65,31 5,96 9,25 7,48

Beispiel 1054- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoësäure und
5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98°C

Ber.: C 60,89 H 6,18 N 5,92

Gef.: 60,99 6,43 5,78

10 Beispiel 1064- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoyl-amino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
15 analog Beispiel 92.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183°C

Ber.: C 65,91 H 6,29 N 6,99

Gef.: 65,70 6,35 6,80

20 Beispiel 1074- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog
25 Beispiel 91.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 105-107°C

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53 Cl 8,27

Gef.: 67,40 6,92 6,47 8,26

5 Beispiel 108

4- $\bar{\beta}$ -2-(5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hy-

drolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164-167°C

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75 Cl 8,55

Gef.: 66,80 6,71 6,65 8,63

15 Beispiel 109

4- $\bar{\beta}$ -2-(5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-144°C

Ber.: C 60,89 H 6,17 N 5,92 Cl 16,88

Gef.: 60,81 6,08 5,85 16,72

Beispiel 1104- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 184-185°C

Ber.:	C 60,13	H 5,92	N 6,10	Cl 17,40
Gef.:	59,98	5,87	6,02	17,30

Beispiel 1114- $\bar{\beta}$ -(5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoësäure und 2-(Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-99°C

Ber.:	C 71,21	H 7,81	N 6,39
Gef.:	71,29	7,78	6,16

Beispiel 1124- $\bar{\beta}$ -(5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

- 112 -

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200-203°C

Ber.: C 70,22 H 7,37 N 6,82

Gef.: 70,22 7,38 6,82

5 Beispiel 1134- Cl -2-(5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester ana-

10 log Beispiel 91.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 108°C

Ber.: C 68,85 H 7,49 N 5,94 Cl 7,52

Gef.: 68,75 7,37 5,79 7,69

15 Beispiel 1144- Cl -2-(5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäureHergestellt aus 4- Cl -2-(5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hy-
drolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-172°C

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,32 Cl 8,00

Gef.: 67,60 7,09 6,13 7,95

- 113 -

Beispiel 1154- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoësäure
 5 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.
 Ausbeute: 42 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 118°C
 Ber.: C 64,40 H 5,88 N 6,53
 Gef.: 64,32 5,87 6,58

10 Beispiel 1164- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-hydrat

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoyl-amino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
 15 analog Beispiel 92.
 Ausbeute: 64 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 190-193°C
 Ber.: C 60,48 H 5,56 N 6,72
 Gef.: 60,74 5,47 6,96

20 Beispiel 1174- $\bar{\gamma}$ -(5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoësäure und
 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

- 114 -

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 58,90 H 5,97 N 5,72

Gef.: 59,25 6,08 5,27

5 Beispiel 1184- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl- $\bar{\beta}$ -benzoësäureHergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoyl-

amino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse

10 analog Beispiel 92.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 186°C

Ber.: C 57,28 H 5,46 N 6,07

Gef.: 56,40 5,46 5,85

15 Beispiel 1194- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoylamino)-äthyl- $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

20 Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 111-112°C

Ber.: C 64,78 H 6,57 N 6,30

Gef.: 64,72 6,64 6,24

Beispiel 1204- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoylamino)-äthyl/
benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-
5 benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester durch alkalische
Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232°C

Ber.:	C	63,38	H	6,04	N	6,72
10 Gef.:		63,38		6,28		6,69

Beispiel 1214- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoylamino)-
äthyl/benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoë-
15 säure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Bei-
spiel 91.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.:	C	62,53	H	6,34	N	6,08
20 Gef.:		62,60		6,52		6,08

Beispiel 1224- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoylamino)-
äthyl/benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-
25 benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester durch alkalische
Hydrolyse analog Beispiel 92.

- 116 -

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183-185°C

Ber.: C 61,03 H 5,82 N 6,47

Gef.: 60,62 6,01 6,30

5 Beispiel 123**4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(thiomorpholino-1,1-dioxyd)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester**

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(thiomorpholino-1,1-dioxyd)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

10 Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158°C

Ber.: C 56,83 H 5,42 N 6,02

Gef.: 56,78 5,78 6,15

Beispiel 124**15 4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester**

Hergestellt aus 2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 92°C

Ber.: C 70,73 H 7,60 N 6,60

Gef.: 70,46 7,53 6,72

Beispiel 1254- $\bar{\beta}$ - (2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-hydrochlorid

5 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - (2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 126°C

Ber.:	C	63,30	H	6,75	N	6,46	Cl	8,18
10 Gef.:		63,80		7,24		6,57		7,62

Beispiel 1264- $\bar{\beta}$ - (2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-äthylester

15 Hergestellt aus 2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Beispiel 1274- $\bar{\beta}$ - (2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - (2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 92.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 110-112°C

Ber.: C 59,68 H 6,88 N 5,80

Gef.: 60,80 6,87 5,63

Beispiel 128

4- $\bar{\beta}$ - (2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

5 Hergestellt aus 2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 92.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 72,07 H 8,20 N 6,00

Gef.: 72,20 8,16 5,90

10 Beispiel 129

4- $\bar{\beta}$ - (2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

15 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202°C

Ber.: C 65,73 H 7,42 N 5,90 Cl 7,46

Gef.: 65,85 7,58 5,82 7,23

20 Beispiel 130

4- $\bar{\beta}$ - (5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

25 Hergestellt aus 5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 42,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 81°C

Ber.: C 61,80 H 6,50 N 5,78 Br 16,40

Gef.: 61,60 6,40 5,74 16,40

Beispiel 1314- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

5 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92,

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189°C

Ber.: C 60,13	H 5,92	N 6,10	Br 17,39
Gef.: 59,97	6,01	6,05	17,51

Beispiel 1324- $\bar{\beta}$ -(2-(3-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

15 Hergestellt aus 2-(3-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl)-5-chlorbenzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 114°C

Ber.: C 68,63	H 6,87	N 6,16
Gef.: 68,78	7,08	6,16

Beispiel 1334- $\bar{\beta}$ -(2-(3-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

25 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(2-(3-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl)-5-chlorbenzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

- 120 -

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158°C

Ber.: C 62,20 H 6,03 N 6,05 Cl 15,30

Gef.: 62,76 6,37 6,07 15,25

5 Beispiel 1344- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

10 Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13

Gef.: 68,15 7,10 6,09

Beispiel 13515 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäureHergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

20 Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53

Gef.: 66,90 6,76 6,39

Beispiel 1364-[2-(5-Chlor-2-noramethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-noramethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 69,14 H 7,09 N 5,97 Cl 7,56

Gef.: 69,38 7,28 6,13 7,88

10 Beispiel 1374-[2-(5-Chlor-2-noramethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure

Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-noramethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog

15 Beispiel 92.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 173-174°C

Ber.: C 68,00 H 6,63 N 6,35 Cl 8,04

Gef.: 67,62 6,78 6,23 7,60

20 Beispiel 1384-[2-(5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

25 Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 69,33 H 7,69 N 5,78

Gef.: 69,29 7,64 5,92

Beispiel 1394- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoylamino)-

- 5 äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog
Beispiel 92.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 177°C

Ber.:	C 68,33	H 7,28	N 6,13
10 Gef.:	68,43	7,28	6,41

Beispiel 1404- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-äthylester

- Hergestellt aus 5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoësäure und
15 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80°C

Ber.:	C 69,79	H 7,88	N 5,61
Gef.:	69,35	7,66	5,84

20 Beispiel 1414- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoyl-

- 25 amino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
analog Beispiel 92.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C

Ber.: C 68,84 H 7,49 N 5,95

Gef.: 68,34 7,21 6,19

5 Beispiel 142

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 92.

10 Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 70,22 H 8,05 N 5,46

Gef.: 70,56 7,77 5,71

Beispiel 143

15 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 92.

20 Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-187°C

Ber.: C 69,33 H 7,69 N 5,78

Gef.: 69,17 7,54 5,95

Beispiel 144

4- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoësäure und 4-
 5 (2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.
 Ausbeute: 70 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: < 20°C

Beispiel 145

4- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoyl-amino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
 analog Beispiel 92.

Ausbeute: 65 % der Theorie,
 15 Schmelzpunkt: 186-188°C
 Ber.: C 67,56 H 5,80 N 6,85
 Gef.: 67,81 5,66 6,87

Beispiel 146

4- $\bar{2}$ -(2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.
 Ausbeute: 41 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 94°C
 25 Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13
 Gef.: 68,00 7,10 6,03

Beispiel 1474- $\bar{\beta}$ -(2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

5 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-
benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische
Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 163°C

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53
10 Gef.: 67,25 6,67 6,45

Beispiel 1484- $\bar{\beta}$ -(2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

15 Hergestellt aus 2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoesäure
und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 77°C

Ber.: C 69,33 H 7,60 N 5,78
Gef.: 69,12 7,69 5,78

Beispiel 1494- $\bar{\beta}$ -(2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

25 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-
benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische
Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 79 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 85°C
Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13
Gef.: 68,44 7,18 6,40

5 Beispiel 150

4-/2-(5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 46 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 83°C
Ber.: C 69,33 H 7,69 N 5,78
Gef.: 69,17 7,54 5,66

15 Beispiel 151

4-/2-(5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure

Hergestellt aus 4-/2-(5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 92.

Ausbeute: 62 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 129°C
Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13
Gef.: 68,30 7,18 6,17

Beispiel 1524- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-2-methyl-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-propyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 91.
Ausbeute: 34 % der Theorie,
Schmelzpunkt: < 20°C

Beispiel 1534- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-2-methyl-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-2-methyl-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 49 % der Theorie,
15 Schmelzpunkt: 142-145°C
Ber.: C 63,22 H 5,86 N 7,76
Gef.: 62,90 5,98 7,54

Beispiel 1544- $\bar{\beta}$ -(3-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 3-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 91.
Ausbeute: 76 % der Theorie,
Schmelzpunkt: < 20°C

Beispiel 1554- $\bar{\beta}$ -(3-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(3-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog

5 Beispiel 92.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-178°C

Ber.: C 62,33 H 5,52 N 8,08 Cl 10,22

Gef.: 62,60 5,56 8,26 10,27

10 Beispiel 156

4- $\bar{\beta}$ -(2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 91.

15 Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Beispiel 157

4- $\bar{\beta}$ -(2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 147-150°C

Ber.: C 66,65 H 6,48 N 8,18

25 Gef.: 66,85 6,35 8,12

Beispiel 1584- $\bar{\beta}$ -(4-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

5 3,55 g (10 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(4-Amino-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester (Schmelzpunkt: 135-136°C, hergestellt durch Hydrierung von 4- $\bar{\beta}$ -(2-Dimethylamino-4-nitrobenzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester mit Palladium/Kohle) werden in 4 ml konz. Salzsäure und ca. 5 g Eis durch tropfenweise Zugabe einer Lösung von 820 mg (11,6 mMol) Natriumnitrit 10 in 5 ml Wasser diazotiert. Nach 30 Minuten wird die Diazoniumsalzlösung bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 1,2 g Kupferbronze in 1 ml konz. Salzsäure getropft. Nach Stehen über Nacht wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die eingeengten Chloroformextrakte werden an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Toluol/Essigester = 15 1:1; $R_f \approx 0,75$).

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-99°C

Ber.:	C	64,08	H	6,18	N	9,46	Cl	7,47
Gef.:		64,37		6,42		9,32		7,44

Beispiel 1594- $\bar{\beta}$ -(4-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

25 Hergestellt durch alkalische Verseifung von 4- $\bar{\beta}$ -(4-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester analog Beispiel 92.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 163-165°C

Ber.:	C	62,34	H	5,52	N	10,22	Cl	8,08
Gef.:		61,92		5,55		10,60		8,15

- 130 -

Beispiel 1604- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Dimethylamino-4-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

5 Hergestellt analog Beispiel 91 aus 2-Dimethylamino-4-nitrobenzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145°C

Ber.: C 62,33 H 6,01 N 10,90

Gef.: 62,73 6,00 11,09

10 Beispiel 1614- $\bar{\gamma}$ -2-(6-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

15 Hergestellt aus 6-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 115-117°C

Ber.: C 63,24 H 5,87 N 7,76 Cl 9,83

Gef.: 63,33 5,73 7,90 9,92

Beispiel 16220 4- $\bar{\gamma}$ -2-(6-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(6-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 155-158°C

Ber.: C 62,34 H 5,52 N 8,08 Cl 10,22

Gef.: 62,98 5,73 7,92 10,11

Beispiel 1634- $\bar{\beta}$ - $\bar{\beta}$ -(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino $\bar{\beta}$ -äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoësäure und
 5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 68,83 H 6,37 N 7,00 Cl 8,30

Gef.: 68,97 6,52 6,93 8,21

10 Beispiel 1644- $\bar{\beta}$ - $\bar{\beta}$ -Piperazino-benzoylamino $\bar{\beta}$ ethyl $\bar{\beta}$ benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - $\bar{\beta}$ -(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoyl-amino $\bar{\beta}$ ethyl $\bar{\beta}$ benzoësäure-äthylester durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle bei Raumtemperatur und einem Wasser-

15 stoffdruck von 1 bar.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 69,27 H 7,13 N 11,01

Gef.: 69,22 7,11 10,90

Beispiel 1654- $\bar{\beta}$ -2-(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

- In 30 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 2,5 g (8,5 mMol)
- 5 5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoësäure mit 1,4 g (8,6 mMol) Carbonyldiimidazol 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Zu dem gebildeten Imidazolid werden 1,64 g (8,6 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird weitere 12 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt.
- 10 Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Ester über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigester (9:1) chromatographisch gereinigt.
- Ausbeute: 2,7 g (68 % der Theorie),
Schmelzpunkt: < 20°C.
- 15 Ber.: C 69,14 H 7,09 N 5,97 Cl 7,55
Gef.: 69,43 6,98 6,10 7,76

Beispiel 1664- $\bar{\beta}$ -2-(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

- 20 1,9 g (4,1 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -2-(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester werden in 40 ml einer Mischung von Dioxan und Methanol (1:1) gelöst. Nach Zugabe von 5 ml 30%iger Natronlauge, verdünnt mit 20 ml Wasser, wird bei Raumtemperatur hydrolysiert. Nach einigen Stunden werden die organischen Lösungsmittel abdestilliert. Nach Extraktion mit Chloroform wird die wässrige Phase mit 2N Salzsäure auf pH 4-5 gestellt und die Säure, die bei diesem pH ausgefällt, mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung und Abdestillieren des Chloroforms wird in Aceton das Hydrochlorid mit isopropanolischer 30 Salzsäure ausgefällt.

- 133 -

Ausbeute: 1,5 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 226°C.

Ber.: C 62,88 H 6,33 N 5,86 Cl 14,85

Gef.: 62,60 6,36 5,93 14,76

5 Beispiel 1674- $\bar{\gamma}$ - (5-Chlor-2- (decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2- (decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 69,62 H 7,30 N 5,80 Cl 7,33

Gef.: 69,88 7,22 5,63 7,46

15 Beispiel 1684- $\bar{\gamma}$ - (5-Chlor-2- (decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ - (5-Chlor-2- (decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216°C

Ber.: C 63,53 H 6,56 N 5,69 Cl 14,42

Gef.: 63,51 6,59 5,76 14,35

- 134 -

Beispiel 1694- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester

5 Hergestellt aus 5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 63,75 H 6,68 N 5,31 Br 15,14

10 Gef.: 64,06 6,56 5,16 15,00

Beispiel 1704- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-hydrochlorid

15 Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216°C.

Ber.: C 58,26 H 6,01 N 5,22 Cl 6,61 Br 14,91

20 Gef.: 58,22 5,85 5,34 6,65 15,00

Beispiel 1714- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester

25 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 68,63 H 6,86 N 6,15 Cl 7,79

Gef.: 68,72 6,92 6,20 7,94

- 135 -

Beispiel 1724- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214°C.

Ber.:	C 62,20	H 6,09	N 6,04	Cl 15,32
10 Gef.:	62,45	6,23	6,13	15,70

Beispiel 1734- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Brom-2-octamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C 62,27	H 6,63	N 5,58	Br 15,93
Gef.:	62,40	6,66	5,53	15,96

20 Beispiel 1744- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164°C.

Ber.:	C 56,53	H 5,92	N 5,49	Br 15,67	Cl 6,95
Gef.:	56,82	5,96	5,47	14,85	6,59

- 136 -

Beispiel 1754- $\bar{\gamma}$ -(5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoësäure und
 5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 94°C.

Ber.: C 72,45 H 7,43 N 9,38

Gef.: 72,50 7,50 9,41

10 Beispiel 1764- $\bar{\gamma}$ -(5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog
 15 Beispiel 166.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 186°C.

Ber.: C 71,57 H 6,96 N 10,01

Gef.: 71,50 7,14 9,66

20 Beispiel 1774- $\bar{\gamma}$ -(2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoësäure und
 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

25 Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 116°C.

Ber.: C 66,79 H 7,11 N 8,98

Gef.: 67,00 7,17 9,04

Beispiel 1784- $\text{C}_2\text{-}(\text{2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino})\text{-}\overset{\text{ä}}{\text{ethyl}}/\text{benzoësäure-hydrochlorid}$

Hergestellt aus 4- $\text{C}_2\text{-}(\text{2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino})\text{-}\overset{\text{ä}}{\text{ethyl}}/\text{benzoësäure-äthylester}$ durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148°C.

Ber.:	C	62,06	H	6,74	N	9,24	Cl	4,53
10. Gef.:		62,46		6,46		9,10		4,76

Beispiel 1794- $\text{C}_2\text{-}(\text{5-Amino-2-octamethylenimino-benzoylamino})\text{-}\overset{\text{ä}}{\text{ethyl}}/\text{benzoësäure-äthylester-dihydrochlorid}$

Hergestellt aus 4- $\text{C}_2\text{-}(\text{2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino})\text{-}\overset{\text{ä}}{\text{ethyl}}/\text{benzoësäure-äthylester}$ durch katalytische Hydrierung in methanolischer Lösung bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur mit 10%iger Palladiumkohle als Katalysator.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 162°C.

20 Ber.:	C	61,16	H	7,30	N	8,22	Cl	13,90
Gef.:		61,50		7,84		8,54		13,50

Beispiel 1804- $\text{C}_2\text{-}(\text{5-Amino-2-octamethylenimino-benzoylamino})\text{-}\overset{\text{ä}}{\text{ethyl}}/\text{benzoësäure-hydrochlorid}$

25 Hergestellt aus 4- $\text{C}_2\text{-}(\text{5-Amino-2-octamethylenimino-benzoylamino})\text{-}\overset{\text{ä}}{\text{ethyl}}/\text{benzoësäure-äthylester-hydrochlorid}$ durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C.

Ber.: C 64,62 H 7,23 N 9,42 Cl 7,94

Gef.: 63,90 7,10 9,20 7,74

5 Beispiel 181

4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoësäure und
4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

10 Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 71,65 H 8,01 N 6,18

Gef.: 71,65 8,15 6,25

Beispiel 182

15 4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
analog Beispiel 166.

20 Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216°C.

Ber.: C 65,13 H 7,21 N 6,07 Cl 7,68

Gef.: 64,53 7,39 5,96 7,70

Beispiel 183

25 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoësäure und

- 139 -

4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 72,07 H 8,20 N 6,00

5 Gef.: 72,25 8,21 6,06

Beispiel 1844- $\bar{\beta}$ -(5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.: C 65,73 H 7,42 N 5,89 Cl 7,46

15 Gef.: 65,50 7,20 5,79 7,19

Beispiel 1854- $\bar{\beta}$ -(5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 72,47 H 8,38 N 5,82

Gef.: 73,04 8,44 5,76

- 140 -

Beispiel 1864- $\bar{\beta}$ -(5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzo-
 5 ylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
 analog Beispiel 166.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152°C.

Ber.: C	66,30	H	7,62	N	5,72	Cl	7,24
10 Gef.:	66,40		7,50		5,54		7,11

Beispiel 1874- $\bar{\beta}$ -(5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoësäure
 15 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C	72,84	H	8,56	N	5,66
Gef.:	72,58		8,48		5,27

20 Beispiel 1884- $\bar{\beta}$ -(5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzo-
 ylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
 25 analog Beispiel 166.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142°C.

Ber.: C	66,84	H	7,81	N	5,56	Cl	7,04
Gef.:	66,40		7,84		5,20		6,71

Beispiel 1894- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoësäure
 5 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 68,03 H 7,69 N 6,10 Cl 7,73

Gef.: 68,20 7,62 6,20 7,41

10 Beispiel 1904- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse
 15 analog Beispiel 166.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164°C.

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53 Cl 8,27

Gef.: 67,40 6,94 6,74 8,41

20 Beispiel 1914- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.
 25 Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 103°C.

Ber.: C 68,84 H 7,49 N 5,95 Cl 7,53

Gef.: 69,10 7,60 6,20 7,90

Beispiel 1924- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

5 Hergestellt aus 4- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzo-
y lamino)-äthylbenzoësäure-äthylester analog Beispiel 166.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C.

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,33 Cl 8,00

Gef.: 67,93 7,21 6,50 8,20

10 Beispiel 1934- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\bar{4},\bar{6}$ /undecan-8-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

15 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\bar{4},\bar{6}$ /undecan-
8-yl)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester
analog Beispiel 165.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 64,12 H 6,42 N 5,75 Cl 7,28

Gef.: 64,40 6,31 6,01 7,62

20 Beispiel 1944- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\bar{4},\bar{6}$ /undecan-8-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

25 Hergestellt aus 4- $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\bar{4},\bar{6}$ /undecan-8-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch
alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185°C.

Ber.: C 62,81 H 5,93 N 6,10 Cl 7,72

Gef.: 63,02 6,05 6,11 7,98

- 143 -

Beispiel 1954- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Diallylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Diallylamino-5-chlor-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 67,52 H 6,29 N 6,55

Gef.: 67,64 6,38 6,56

10 Beispiel 1964- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Diallylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-Diallylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

15 Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C.

Ber.: C 66,24 H 5,81 N 7,02

Gef.: 66,50 5,83 6,92

Beispiel 19720 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 66,12 H 7,13 N 11,01

Gef.: 66,13 7,09 11,05

Beispiel 1984- $\bar{\beta}$ -(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog

5 Beispiel 166.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208°C,

Ber.: C 64,98 H 6,71 N 11,65

Gef.: 64,40 6,72 11,03

10 Beispiel 1994- $\bar{\beta}$ -(5-Amino-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

1,4 g (2,8 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester werden in 100 ml Äthanol gelöst

15 und bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar mit 10%iger Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Methanols erhält man beim Kristallisieren aus Aceton 0,8 g (60 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 172°C.

20 Ber.: C 70,26 H 8,00 N 11,70

Gef.: 70,39 8,19 11,72

Beispiel 2004- $\bar{\beta}$ -(5-Amino-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

25 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Amino-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

- 145 -

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 271°C.

Ber.: C 64,11 H 7,24 N 11,50 Cl 7,27

Gef.: 64,40 7,27 11,33 7,50

5 Beispiel 201

4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlorbenzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog

10 Beispiel 165.

Ausbeute: 0,85 g (34 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 70,36 H 7,13 N 5,66 Cl 7,16

Gef.: 70,05 7,08 5,46 7,07

15 Beispiel 202

4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlorbenzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische

20 Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 0,33 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 207°C.

Ber.: C 69,44 H 6,69 N 6,00 Cl 7,59

Gef.: 69,13 6,44 6,02 7,93

Beispiel 2034- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 4,7 g (88 % der Theorie)

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 66,90	H 6,10	N 6,78	Cl 8,59
10 Gef.: 67,60	6,21	7,02	8,54

Beispiel 2044- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 2,27 g (73,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 181-182°C.

Ber.: C 65,54	H 5,50	N 7,28	Cl 9,21
20 Gef.: 65,50	5,49	7,32	9,12

Beispiel 2054- $\bar{\gamma}$ -2-(5-Chlor-2-(N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 5,8 g (86,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 67,48	H 7,47	N 6,30	Cl 7,97
Gef.: 67,70	7,63	6,26	7,96

Beispiel 2064- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2- (N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

5 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2- (N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 2,7 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128°C.

Ber.: C	66,25	H	7,01	N	6,72	Cl	8,50
Gef.: C	66,60		7,08		6,66		8,64

Beispiel 2074- $\bar{\beta}$ - (2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

15 Hergestellt aus 2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C	71,71	H	7,66	N	7,61
Gef.: C	71,71		7,83		7,55

20 Beispiel 2084- $\bar{\beta}$ - (2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

25 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ - (2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure-methylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 63,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-152°C.

Ber.: C	71,15	H	7,39	N	7,91
Gef.: C	71,01		7,38		8,13

Beispiel 2094- $\bar{\text{C}}$ -2-(5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\text{C}}$ -benzoësäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 165 aus 5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-piperazino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester.

Ausbeute: 88,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 93-95°C.

Ber.:	C	62,97	H	5,28	N	8,47	Cl	7,15
10 Gef.:		62,88		5,30		8,36		7,32

Beispiel 2104- $\bar{\text{C}}$ -2-(5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\text{C}}$ -benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\text{C}}$ -2-(5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\text{C}}$ -benzoësäure-methylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 26,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 187-188°C.

Ber.:	C	62,31	H	5,02	N	8,72	Cl	7,36
20 Gef.:		62,08		4,95		8,56		7,61

Beispiel 2114- $\bar{\text{C}}$ -2-(5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-äthyl $\bar{\text{C}}$ -benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 93-95°C.

Ber.:	C	69,25	H	6,03	N	6,21	Cl	7,86
Gef.:		69,50		6,35		6,31		7,90

Beispiel 2124- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzo-
5 ylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ benzoësäure-äthylester durch alkalische Versei-
fung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 64,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 127-128°C.

Ber.:	C	68,16	H	5,48	N	6,62	Cl	8,38
Gef.:		68,01		5,59		6,81		8,54

Beispiel 2134- $\bar{\beta}$ -(2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-benzo-
15 säure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Bei-
spiel 165.

Ausbeute: 71,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	61,53	H	6,20	N	8,61	Cl	7,26
Gef.:		61,78		6,30		8,23		7,21

Beispiel 2144- $\bar{\beta}$ -(2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ benzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-
25 benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ benzoësäure-äthylester durch alkalische Ver-
seifung analog Beispiel 166.

- 150 -

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168-170°C.

Ber.: C 60,06 H 5,70 N 9,14 Cl 7,71

Gef.: 59,93 5,91 9,20 7,97

5 Beispiel 2154- $\bar{\beta}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 6-Äthyl-1-(5-brom-pentyl)-4H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester

10 analog Beispiel 217.

Ausbeute: 55,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Gef.: 73,26 7,88 6,97

15 Beispiel 2164- $\bar{\beta}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäureHergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

20 Ausbeute: 84,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 177°C.

Ber.: C 72,60 H 7,42 N 7,36

Gef.: 72,59 7,28 7,16

Beispiel 21725 4- $\bar{\beta}$ -(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

10,6 g (32,5 mMol) 1-(5-Brom-pentyl)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion hergestellt aus 1,5-Dibrompentan und 6-Methyl-4H-

3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion⁷ werden in 100 ml absolutem Dioxan mit 19,3 g (0,1 Mol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester und 13 g N-Äthyl-diisopropylamin 4 Tage bei Raumtemperatur geführt. Dann wird eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten Chloroformextrakte werden eingeeengt und an Kieselgel mit Toluol/Essigester 10:1 als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 6,85 g (53,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 73,07 H 7,66 N 7,10
Gef.: 72,62 7,15 7,12

Beispiel 218

4-/2-(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure

Hergestellt aus 4-/2-(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl⁷-benzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-200°C.

Ber.: C 72,11 H 7,15 N 7,64
Gef.: 72,10 6,95 7,70

Beispiel 219

4-/2-(5-Chlor-2-(4-p-chlorphenyl-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-p-chlorphenyl-piperazino)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 64,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 153-155°C.

Ber.: C 63,88 H 5,55 N 7,98 Cl 13,47
Gef.: 63,77 5,47 7,93 13,40

- 152 -

Beispiel 2204-/2-(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Piperidino-nicotinsäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

5 Ausbeute: 70,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 56-58°C.

Ber.: C 69,27 H 7,13 N 11,02

Gef.: 69,23 7,14 11,55

Beispiel 22110 4-/2-(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoësäure

Hergestellt aus 4-/2-(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 54,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 153-155°C.

15 Ber.: C 67,97 H 6,56 N 11,89

Gef.: 68,23 6,39 11,60

Beispiel 2224-/2-(2-Octamethylenimino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester

20 Hergestellt analog Beispiel 165 aus 2-Octamethylenimino-nicotinsäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 69,84 H 7,39 N 10,63

25 Gef.: 70,02 7,51 10,42

Beispiel 2234-/2-(2-Octamethylenimino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoësäure

Hergestellt durch alkalische Verseifung von 4-/2-(2-Octamethylenimino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoësäure-methylester analog

- 153 -

Beispiel 166.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 179-181°C.

Ber.: C 69,84 H 7,39 N 10,63

5 Gef.: 70,02 7,51 10,42

Beispiel 2244- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-(4-methyl-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-methyl-piperazino)-benzoësäure-hydrochlorid und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 63,53 H 6,30 N 10,11 Cl 8,52

15 Gef.: 63,62 6,05 10,23 8,28

Beispiel 2254- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-propyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäure und 4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-benzoësäure-äthylester-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 199°C) analog Beispiel 165.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,32 Cl 8,00

25 Gef.: 67,75 6,91 6,05 7,87

Beispiel 2264- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-propyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methylpropyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

- 154 -

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208°C.

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75 Cl 8,55

Gef.: 66,90 6,71 6,50 8,52

5 Beispiel 227

4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 69,44 H 6,68 N 5,99 Cl 7,59

Gef.: 69,62 6,72 6,10 7,72

15 Beispiel 228

4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220°C.

Ber.: GC 63,15 H 5,93 N 5,89 Cl 14,93

Gef.: 63,45 6,09 6,02 15,90

25 Beispiel 229

4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure und

- 155 -

4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,32 Cl 8,00

5 Gef.: 67,96 7,21 6,54 8,20

Beispiel 2304- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure und absolutem Äthanol mit stöchiometrischen Mengen Thionylchlorid.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 68,33 H 7,27 N 6,13 Cl 7,75

15 Gef.: 68,21 7,40 6,20 7,62

Beispiel 2314- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-cyclohexylester

3 g (7 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure werden in 30 ml absolutem Pyridin mit 1,2 g (7,4 mMol) Carbonyldiimidazol bei Raumtemperatur in das Imidazolid überführt. Nach Zugabe von 1,48 g (14,8 mMol) Cyclohexanol wird 2 bis 3 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Toluol-Essigsäureäthylester als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 2,7 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 88°C.

Ber.: C 70,50 H 7,70 N 5,48 Cl 6,93

30 Gef.: 70,60 8,23 5,26 6,69

Beispiel 2324- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-tert.butylester

4,3 g (0,01 Mol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure werden in 150 ml Essigsäure-tert.butylester suspendiert, mit 1,43 g (0,011 Mol) 70%iger Perchlorsäure versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 500 ml Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird sorgfältig mit Wasser ausgeschüttelt. Das aus der Chloroformphase nach Trocknung über Natriumsulfat gewonnene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol-Essigsäureäthylester als Fließmittel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

15 Ber.:	C	69,33	H	7,68	N	5,77	Cl	7,30
Gef.:		69,64		7,78		5,78		7,40

Analog den Beispielen 229 bis 231 werden folgende Verbindungen hergestellt:

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-propylester

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-isopropylester

Ausbeute: 84 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

25 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-butylester

Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-isobutylester

30 Ausbeute: 74 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-hexylester

Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-benzylester

Ausbeute: 83 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 233

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzylalkohol

10 4,57 g (0,01 Mol) 4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure-äthylester werden in 100 ml absolutem Äther gelöst und zu einer Suspension von 0,72 g (0,011 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml absolutem Äther zugefügt und eine Stunde auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten werden 15 15 ml Wasser vorsichtig zugesetzt. Nach Filtration wird die Ätherphase über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigsäureäthylester = 1:1 als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 3,5 g (84 % der Theorie),

20 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 69,46 H 7,52 N 6,75 Cl 8,54

Gef.: 69,32 7,58 6,75 8,80

Beispiel 234

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzylmalonsäure-diäthylester

2,58 g (5,5 mMol) 4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylbenzylchlorid-hydrochlorid (hergestellt aus 2,3 g (5,5 mMol) 4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzylalkohol und Thionylchlorid in Chloroform) werden in 30 25 ml absolutem Äthanol gelöst und zu einer Lösung von 3,2 g

(20 mMol) Malonsäurediäthylester und 20 mMol Natriumäthylat in absolutem Äthanol getropft. Anschließend erhitzt man 4 Stunden zum Rückfluß, engt dann ein, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Einengen der Extrakte wird an Kieselgel mit Toluol/Essigester = 10:1 säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,7 g (60,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 80-82°C.

Ber.:	C	66,83	H	7,42	N	6,36	Cl	5,03
10 Gef.:		66,83		7,51		6,62		5,07

Beispiel 235

/2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzol

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 2-Phenyl-äthylamin analog Beispiel 165.

15 Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 66°C.

Ber.:	C	71,76	H	7,59	N	7,17	Cl	9,39
Gef.:		72,00		7,65		7,27		9,21

Beispiel 236

20 4-/2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/acetophenon

2 g (15 mMol) Aluminiumchlorid werden in 10 ml Dichloräthan unter Kühlung mit 0,6 g (7,6 mMol) Acetylchlorid versetzt. Nach anschließender Zugabe von 1 g (2,92 mMol) /2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzol wird 3 Stunden bei 40-45°C gerührt. Dann wird eingeeengt und der Rückstand mit eiskalter verdünnter Salzsäure zersetzt. Nach Extraktion mit Chloroform und Trocknung der Extrakte über Natriumsulfat wird eingedampft und zur Reinigung an Kieselgel im Fließmittel Chloroform/Essigester = 10:1 chromatographiert.

Ausbeute: 0,42 g (37,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 61-63°C.

Ber.: C 68,65 H 6,55 N 7,28 Cl 9,01

Gef.: 68,73 6,76 7,33 9,16

5 Beispiel 237

4-/ $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/acetophenon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 236 durch Umsetzung von $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzol mit Acetylchlorid 10 in Gegenwart von Aluminiumchlorid.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C.

Ber.: C 64,79 H 6,96 N 6,04 Cl 15,30

Gef.: 64,91 7,05 5,98 15,11

15 Beispiel 238

4-/ $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/phenylessigsäure

4,86 g (10 mMol) 4-/ $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/phenyl-thioessigsäure-morpholid (Schmelzpunkt: < 20°C, hergestellt aus 4-/ $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/-acetophenon durch Willgerodt-Reaktion mit Schwefel und Morpholin) werden in 50 ml Äthanol mit 2 g (50 mMol) Natriumhydroxid 2 Tage gekocht. Dann wird eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend angesäuert, der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Aceton 25 nitril umkristallisiert.

Ausbeute: 0,96 g (24 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 151°C.

Ber.: C 65,91 H 6,28 N 6,99 Cl 8,84

Gef.: 65,61 6,34 7,18 8,77

- 160 -

Beispiel 239

4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benz-aldehyd

Zu einer im Bad von 160-170°C gerührten Suspension von 0,35 g
 5 feingepulvertem wasserfreiem Natriumcarbonat in 3,5 ml Äthylen-glykol gibt man 0,35 g (0,59 mMol) N¹-4-(2-(5-Chlor-2-octa-methylenimino-benzoylamino)-äthyl)-benzoyl-N²-tosyl-hydrazin vom Schmelzpunkt 153-158°C, hergestellt aus 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoësäure und Tosylhy-drazin mit Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran. Nach 1,5 Mi-nuten (Gasentwicklung beendet) entfernt man das Heizbad und versetzt einige Minuten später mit viel Eis. Man extrahiert zweimal mit Äther, trocknet und filtriert die vereinigten Ex-trakte und dampft sie im Vakuum ein. Das erhaltene hellgelbe
 15 harzige Öl reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform/Aceton = 20:1.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

20 Gef.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

Schmelzpunkt des Hydrochlorids x 0,5 H₂O: 156°C.

Ber.: C 62,88 H 6,82 N 6,11 Cl 15,46

Gef.: 62,85 7,11 6,05 15,43

Beispiel 240

25 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzalde-hyd

Man schüttelt die Lösung von 0,50 g (1,2 mMol) 4- $\bar{\gamma}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzylalkohol in 75 ml absolutem Aceton mit 7,5 g aktivem Mangandioxid

30 zwei Stunden bei Raumtemperatur, filtriert über eine Celite-Schicht auf einer G4-Fritte und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Das erhaltene bräunliche zähe Öl reinigt man durch Säulen-chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Aceton = 20:1).

Ausbeute: 5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

Gef.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

5 Beispiel 241

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzaldehyd-diäethylacetal

Eine Mischung von 0,23 g (0,56 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzaldehyd, 0,20 ml (1,2 mMol)

10 Orthoameisensäure-triäthylester, 0,02 g Ammoniumchlorid und 0,2 ml wasserfreiem Äthanol erhitzt man 30 Minuten bei 90°C.

Nach Abkühlen gießt man in 2N-Ammoniak ein und extrahiert mit Äther. Den über Natriumsulfat getrockneten Extrakt dampft man im Vakuum ein und reinigt den Eindampfrückstand durch Säulen-

15 chromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton = 10:1).

Ausbeute: 23 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: Molpeak m/e = 486/488

Gef.: Molpeak m/e = 486/488

20 Beispiel 242

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -zimtsäure

1 g (2,4 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\bar{\beta}$ -benzaldehyd und 1 g (10 mMol) Malonsäure werden in 10 ml absolutem Pyridin nach Zusatz von 0,5 ml Piperidin eine Stunde 25 auf 100°C erhitzt. Dann gibt man auf Eis/verdünnte Salzsäure und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Toluol/Essigester = 1:1 als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 90°C.

Ber.: C 68,63 H 6,87 N 6,16 Cl 7,79

Gef.: 68,69 6,82 6,10 7,83

5 Beispiel 243

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoylessigsäure-äthylester

Hergestellt durch Friedel-Crafts-Acylierung von $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzol mit Malonsäureäthylesterchlorid analog Beispiel 236.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: m/e 456/458 (1 Cl)

Gef.: m/e 456/458 (1 Cl)

15 Beispiel 244

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylnitrobenzol

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Aminäthyl)-nitrobenzol analog Beispiel 165.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 102°C.

Ber.: C 64,25 H 6,56 N 9,77 Cl 8,24

Gef.: 64,45 6,57 9,73 8,24

Beispiel 245

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylanilin

Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoylessigsäure-äthylester durch Reduktion mit Zinn-(II)-chlorid in Salzsäure.

- 163 -

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 87°C.

Ber.: C 69,07 H 7,56 N 10,50 Cl 8,86

Gef.: 69,10 7,77 10,61 9,10

5 Beispiel 2464- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/toluol-hydrochlorid

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-toluol analog Beispiel 165.

10 Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167-171°C.

Ber.: C 66,20 H 7,41 N 6,44 Cl 16,29

Gef.: 66,78 7,39 6,87 15,90

Beispiel 24715 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/chlorbenzol

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-chlorbenzol analog Beispiel 165.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 58°C.

Ber.: C 65,87 H 6,73 N 6,68

Gef.: 65,99 6,55 6,51

Beispiel 24825 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäurenitril4,36 g (0,01 Mol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoyl-amino)-äthyl/anilin werden in 3,8 ml konzentrierter Salzsäure

gelöst, mit 28 ml Wasser verdünnt und bei 0°C mit einer Lösung von 0,76 g (0,011 Mol) Natriumnitrit in 3 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach halbstündigem Nachröhren wird mit Natriumcarbonat pH 6 eingestellt. Diese Diazoniumsalzlösung wird zu einer frisch bereiteten Lösung von Trinatrium-tetracyano-kupfer-(I)-Komplex bei 0°C zugetropft.

Diese Komplexlösung wird aus 3,2 g (0,0128 Mol) Kupfersulfat x 5 H₂O und 0,87 g Natriumchlorid gelöst in 10 ml Wasser hergestellt. Nach Reduktion zum Kupfer-(I)-chlorid mit einer Lösung von 0,66 g Natriumhydrogensulfat und 0,44 g Natriumhydroxyd in 5 ml Wasser wird das gewaschene Kupfer-(I)-chlorid zu einer Lösung von 1,7 g Natriumcyanid in 30 ml Wasser zugesetzt.

Nach abgeschlossener Stickstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch eine Stunde auf 70°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird bei pH 8 mit Chloroform extrahiert. Das aus den Chloroformextrakten erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Fließmittel: Toluol/Aethylacetat = 8:2).

Ausbeute: 38 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 102°C.

Ber.: C 70,31 H 6,88 N 10,25 Cl 8,64
Gef.: 70,50 6,59 10,45 8,92

Beispiel 249

4-*/2*-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/ortho-benzoësäure-äthylester

Äquimolare Mengen von 4-*/2*-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäurenitril und absolutes Äthanol werden in Äther mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Tage bei 4°C stehengelassen, wobei sich der Iminoäther als Hydrochlorid teils ölig teils kristallin abscheidet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, Nachwaschen mit Äther wird ein Überschuß von absolutem Äthanol bei 4°C zugesetzt und das Reaktionsgemisch 2 Tage bei dieser Temperatur belassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt über eine

Kieselgelsäule mit Toluol als Fließmittel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

5	Ber.:	C 67,84	H 8,16	N 5,27	Cl 6,67
	Gef.:	67,60	8,05	5,14	6,43

Beispiel 250

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-morpholid

10 2 g (4,7 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure werden in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur durch Zugabe von 0,83 g (5,1 mMol) Carbonyldiimidazol quantitativ in das Imidazolid überführt. Nach Zusatz von 0,41 g Morpholin wird 6 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Anschließend wird Pyridin abdestilliert und der Eindampfrückstand über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigsäureäthylester = 6:4 chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (76,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

20	Ber.:	C 67,52	H 7,29	N 8,44
	Gef.:	67,01	7,35	8,17

Beispiel 251

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-piperidid

25 2 g (4,7 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure werden in 30 ml absolutem Toluol suspendiert und mit 0,65 ml Triäthylamin in das Salz überführt. Nach Abkühlung auf -10°C werden 0,5 g (4,7 mMol) Chlorameisensäureäthylester zugesetzt und 30 Minuten nachgerührt. Zu dem gemischten Anhydrid werden 0,4 g (4,7 mMol) Piperidin zugesetzt.

Nach 2 Stunden werden die Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Essigsäureäthylester chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2 g (86 % der Theorie)

5 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	70,21	H	7,72	N	8,47
Gef.:		70,42		7,83		8,51

Analog den Beispielen 250 und 251 werden folgende Verbindungen hergestellt:

10 4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäureamid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 122°C.

Ber.:	C	67,35	H	7,07	N	9,82
Gef.:		67,95		7,48		9,78

15 4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-dipropylamid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	70,35	H	8,27	N	8,21
Gef.:		69,95		8,04		7,94

20 4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-diallylamid

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	70,90	H	7,54	N	8,27
Gef.:		70,23		7,30		7,98

25 4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-thiomorpholid

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	65,41	H	7,06	N	8,17
Gef.:		65,54		7,14		7,93

- 167 -

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-N-methyl-piperazid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 68,15 H 7,69 N 10,96

5 Gef.: 68,23 7,73 11,08

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-N-äthyl-N-cyclohexylamid

Ausbeute: 58 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 71,42 H 8,24 N 7,81

10 Gef.: 71,60 8,30 7,57

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-isopropylamid

Ausbeute: 54 % der Theorie, Schmelzpunkt: 171°C

Ber.: C 68,99 H 7,72 N 8,94

15 Gef.: 69,34 7,52 8,74

4- $\bar{\beta}$ - (5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoë-säure-butylamid

Ausbeute: 53 % der Theorie, Schmelzpunkt: 163°C.

Ber.: C 69,47 H 7,91 N 8,68

20 Gef.: 69,53 7,95 8,72

Beispiel 252

N¹-(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)-N²-(5-chlor-2-piperidino-benzoyl)-hydrazin

Man versetzt 2,4 g (10 mMol) 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäure
 25 in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1,62 g (10 mMol) N,N-Carbonyldiimidazol, röhrt 5 Minuten bei 20°C und 45 Minuten unter Rückfluß. Zu der abgekühlten Lösung gibt man bei 20°C eine Lösung von 2,08 g (10 mMol) 4-(1-Hydrazin-äthyl)-benzoësäure-äthylester frisch hergestellt aus der entsprechenden Menge

4-(1-Hydrazino-äthyl)-benzoësäure-äthylester-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 98-100°C durch Versetzen mit der stöchiometrischen Menge wässriger Natronlauge unter Eiskühlung, Extraktion mit Chloroform und Eindampfen des getrockneten Chloroform-Extraktes 5 bei 30°C im Vakuum⁷ in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur dampft man im Vakuum ein und verteilt zwischen Wasser und Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Extrakte trocknet und filtriert man und dampft sie im Vakuum ein. Den rotbraunen ölichen Eindampfrückstand reinigt 10 man durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton = 8/1).

Ausbeute: 41,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C (hellgelbes Öl).

Ber.: Molpeak m/e = 429/431 (1 Cl)

15 Gef.: Molpeak m/e = 429/431 (1 Cl)

Beispiel 253

N¹-(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)-N²-(5-chlor-2-dimethyl-amino-benzoyl)-hydrazin

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure, Carbonyl-20 diimidazol und 4-(1-Hydrazino-äthyl)-benzoësäure-äthylester in wasserfreiem Tetrahydrofuran analog Beispiel 252.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: Molpeak m/e = 389/391 (1 Cl)

25 Gef.: Molpeak m/e = 389/391 (1 Cl)

Beispiel 254

N¹-(1-(4-Carboxyphenyl)-äthyl)-N²-(5-chlor-2-piperidino-benzoyl)-hydrazin

Man röhrt 1,8 g (4,2 mMol) N¹-(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)-N²-(5-chlor-2-piperidino-benzoyl)-hydrazin und 0,20 g

(5 mMol) Natriumhydroxid in 8 ml Äthanol und 8 ml Wasser 5 Stunden bei 60°C. Nach Abdampfen des Äthanols im Vakuum wird mit 2N Salzsäure auf pH 6 eingestellt und mit Äthylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten Extrakte wäscht man mit Wasser, 5 trocknet sie über Natriumsulfat, filtriert sie und dampft im Vakuum ein. Den festen Eindampfrückstand kristallisiert man aus Methanol um.

Ausbeute: 45,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212-215°C.

10 Ber.: C 62,76 H 6,02 N 10,45
Gef.: 62,90 6,07 10,44

Beispiel 255

N¹-(1-(4-Carboxyphenyl)-äthyl)-N²-(5-chlor-2-dimethylamino-benzoyl)-hydrazin

15 Hergestellt aus N¹-(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)-N²-(5-chlor-2-dimethylamino-benzoyl)-hydrazin durch Verseifung mit Natriumhydroxid analog Beispiel 254.

Ausbeute: 34,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210-212°C.

20 Ber.: C 59,75 H 5,57 N 11,61
Gef.: 59,32 5,60 11,41

Beispiel 256

4-[(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthyl]benzoë-säure-methylester

25 Man röhrt 2 g (7,1 mMol) 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoë-säure und 1,2 g (7,4 mMol) Carbynyldiimidazol in 10 ml wasserfreiem Pyridin 40 Minuten bei 20°C. Dann gibt man 1,4 g (7,2 mMol) 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzocsäure-methylester (frisch hergestellt analog Beispiel 252 aus 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzoesäure-methylester-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 158-160°C) hin-

zu und röhrt über Nacht bei 100°C. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Eindampfrückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Essigester = 9:1).

Ausbeute: 41 % der Theorie,

5 Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 257

3-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamoxy-methyl)-benzoë-säure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure, Carbonyldimidazol und 4-(Aminoxymethyl)-benzoësäure-methylester
10 /frisch hergestellt aus dem Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 252-
255°C/ in wasserfreiem Pyridin analog Beispiel 256.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

15 Ber.: Molpeak m/e = 444/446 (1 C1)

Gef.: Molpeak m/e = 444/446 (1 C1)

Beispiel 258

3-[1-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamoxy)-äthyl]benzoësäure-methylester

20 Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoësäure, Carbonyldimidazol und 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 256 aber in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 20°C und 16 Stunden Reaktionszeit.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

- 171 -

Beispiel 2594-1-(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylaminoxy)-äthyl/benzoësäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoësäure, Carbonyldiimidazol und 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzoësäure-methylester analog Beispiel 256.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 26010 4-1-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylaminoxy)-äthyl/benzoësäure-methylester

Man röhrt 7,55 g (25,8 mMol) 5-Chlor-2-piperidino-benzhydroxamsäure-Kaliumsalz (Schmelzpunkt: 153°C (Zers.)) und 6,30 g 4-(1-Brom-äthyl)-benzoësäure-methylester in 20 ml Dimethylformamid

15 18 Stunden bei 20°C, versetzt dann mit der dreifachen Menge Wasser und extrahiert mit Äther. Den getrockneten und filtrierten Äther-Extrakt dampft man im Vakuum ein. Den Eindampfrückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Äthylacetat = 1/1).

20 Ausbeute: 69,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 63,37 H 6,04 Cl 8,50 N 6,72

Gef.: 63,54 6,17 8,49 6,63

Beispiel 26125 4-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylaminoxy-methyl)-benzoësäure

Zu 4,8 g (19 mMol) 5-Chlor-2-dimethylamino-benzhydroxamsäure-Kaliumsalz (Schmelzpunkt: 140°C (Zers.)) und 1,06 g (19 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Äthanol/Wasser (1/1) gibt man 4,2 g

(19 mMol) 4-Brommethyl-benzoësäure und erhitzt 6 Stunden auf Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein und löst den Eindampfrückstand in Wasser unter Zusatz von Kalilauge. Nach Extraktion mit Äthylacetat stellt man die wässrige Phase auf pH 7 und extrahiert erneut mit Äthylacetat. Diesen Äthylacetat-Extrakt trocknet und filtriert man und dampft ihn im Vakuum ein. Den Eindampfrückstand reinigt man durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel (Chloroform/Methanol = 9/1 und 4/1). Die einheitlichen Fraktionen vereinigt man, dampft sie ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen Wasser und Äthylacetat. Aus dem Äthylacetat-Extrakt erhält man durch Eindampfen im Vakuum ein fast farbloses Öl, das beim Verreiben mit Äther kristallisiert.

Ausbeute: 1,5 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 160-161°C.

Ber.: C 58,53 H 4,91 N 8,03
Gef.: 58,49 5,10 7,88

Beispiel 262

4- \bar{I} -[5-Chlor-2-piperidino-benzoylaminoxy]-äthylbenzoësäure

Man erhitzt eine Lösung von 6,0 g (14,4 mMol) 4- \bar{I} -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoësäure-methylester und 1,15 g (28,8 mMol) Natriumhydroxid in 100 ml Äthanol 6 Stunden bei 50-60°C. Nach Eindampfen im Vakuum verteilt man zwischen verdünnter Salzsäure und Chloroform. Den getrockneten und filtrierten Chloroform-Extrakt dampft man im Vakuum ein und kri-

stallisiert den Eindampfrückstand aus einem Chloroform/Methanol-Gemisch unter Zusatz von Petroläther um.

Ausbeute: 44,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 201-203°C.

Ber.: C 62,61 H 5,76 Cl 8,80 N 6,96
Gef.: 62,68 5,67 8,76 6,96

Beispiel 2634- $\bar{1}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{1}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoësäure-methylester durch Verseifen mit Natriumhydroxid in Äthanol/Wasser analog Beispiel 252; es wurde jedoch mit Äthylacetat extrahiert und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 65,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-205°C.

Ber.:	C	59,58	H	5,28	Cl	9,77	N	7,72
10 Gef.:		59,70		5,34		10,00		7,90

Beispiel 2644- $\bar{1}$ -(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylaminoxy)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{1}$ -(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylaminoxy)-äthylbenzoësäure-methylester durch Verseifen mit Natriumhydroxid in Äthanol/Wasser analog Beispiel 252.

Ausbeute: 63,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 205-208°C.

Ber.:	C	64,10	H	6,32	Cl	8,23	N	6,50
20 Gef.:		64,40		6,66		8,44		6,50

Beispiel 2654-(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylaminoxy-methyl)-benzoësäure

Hergestellt aus 4-(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylaminoxy-methyl)-benzoësäure-methylester durch Verseifen mit Natriumhydroxid in Äthanol/Wasser analog Beispiel 252.

- 174 -

Ausbeute: 43,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-138°C. (aus Äther).

Ber.: C 64,10 H 6,32 Cl 8,23 N 6,50

Gef.: 64,29 6,29 8,33 6,73

5 Beispiel 2664- $\bar{1}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoësäure

Hergestellt aus 4- $\bar{1}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoësäure-methylester durch Verseifen mit Natriumhydroxid in Athanol/Wasser analog Beispiel 252.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 187-190°C.

Ber.: C 64,78 H 6,57 Cl 7,97 N 6,30

Gef.: 64,60 6,58 7,88 6,16

15 Beispiel 2673- $\bar{4}$ - $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamo) -äthylphenylpropionsäure-äthylester

1,2 g (5 mMol) 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäure, 1,5 g (5,8 mMol) 3- $\bar{4}$ -(2-Amino-äthyl)-phenylpropionsäure-äthylester-hydrochlorid und 1,84 g (7 mMol) Triphenylphosphin werden in 30 ml absolutem Acetonitril vorgelegt und nacheinander mit 0,5 ml (5 mMol) Tetrachlorkohlenstoff und 2,45 ml (17,5 mMol) Triäthylamin versetzt. Nachdem man 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hat, wird vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Eingangsrückstand wird an Kieselgel in Toluol/Essigester = 5:1 säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,2 g (54,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,32 Cl 8,00

30 Gef.: 67,33 6,91 6,18 8,09

Beispiel 268

3- $\bar{4}$ - $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylphenylpropionsäure

5 Hergestellt durch alkalische Verseifung von 3- $\bar{4}$ - $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylphenylpropionsäure-äthylester analog Beispiel 166.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 139°C.

Ber.:	C	66,57	H	6,56	N	6,75	Cl	8,54
10 Gef.:		66,51		6,62		6,60		8,40

Beispiel 269

3- $\bar{4}$ - $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylphenylpropionsäure-äthylester

15 Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure und 3- $\bar{4}$ -(2-Amino-äthyl)-phenylpropionsäure-äthylester-hydrochlorid analog Beispiel 267.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: <20°C.

Ber.:	C	69,33	H	7,69	N	5,78	Cl	7,31
20 Gef.:		69,22		7,59		5,66		7,26

Beispiel 270

3- $\bar{4}$ - $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylphenylpropionsäure

25 Hergestellt aus 3- $\bar{4}$ - $\bar{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylphenylpropionsäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

- 176 -

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92-94°C.

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13 Cl 7,76

Gef.: 68,54 7,38 6,28 7,81

5 Beispiel 271

4- $\bar{\gamma}$ -(2-Piperidino-5-propyl-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 1-(5-Brom-pentyl)-6-propyl-4H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 217.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Gef.: 73,45 7,92 6,42

15 Beispiel 272

4- $\bar{\gamma}$ -(5-Butyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 6-Butyl-1-(5-brom-pentyl)-4H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 217.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Gef.: 73,90 8,05 6,13

Beispiel 2734- $\bar{\beta}$ -(4-Chlor-5-nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

Hergestellt aus 4-Chlor-5-nitro-2-piperidino-benzoësäure und
 5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 60,06 H 5,70 N 9,13 Cl 7,70

Gef.: 60,20 5,78 9,25 7,85

10 Beispiel 2744- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Ein Gemisch von 0,45 g (1 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzaldehyd-hydrochlorid, 5 ml 0,5 N-

15 Natronlauge und 0,30 g (1,3 mMol) Silberoxid erhitzt man unter starkem Rühren 45 Minuten auf dem Dampfbad. Nach Erkalten säuert man mit 2N-Schwefelsäure an und extrahiert mit Äther. Die organische Phase trocknet, filtriert man und dampft sie im Vakuum ein. Den Eindampfrückstand reinigt man durch Säulenchromato-

20 graphie an Kieselgel (Chloroform/Methanol = 10/1).

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C.

Beispiel 2754- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-Natriumsalz

5 g (11,7 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure werden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 0,27 g (11,7 mMol) Natrium und 10 ml Äthanol, versetzt, dabei fällt das

Natriumsalz aus. Nach Zugabe von 80 ml Äther wird eine Stunde nachgerührt, abgesaugt und bei 80°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 4,5 g (85 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 290°C

Ber.: C 63,92 H 6,26 N 6,21

Gef.: 63,90 6,35 6,18

Beispiel 276

4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl⁷benzoë-
10säure-hydrochlorid

5 g (11,7 mMol) 4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl⁷benzoësäure werden in 150 ml Aceton heiß gelöst und filtriert. Mit isopropanolischer Salzsäure wird das Hydrochlorid ausgefällt.

15 Ausbeute: 5 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 205°C.

Ber.: C 61,93 H 6,50 N 6,01 Cl 15,23

Gef.: 62,10 6,86 6,24 14,85

Beispiel 277

20 4-2-(5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl⁷benzoë-säure-äthylester

Hergestellt aus 5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoësäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 74,63 H 8,50 N 6,22

Gef.: 74,41 8,10 6,01

Beispiel 2784- $\bar{\beta}$ -(5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

5 Hergestellt aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145°C.

Ber.: C 73,90 H 8,11 N 6,63
10 Gef.: 74,15 8,15 6,42

Beispiel 2794- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

15 5,6 g (0,02 Mol) 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure werden in 50 ml absolutem Toluol mit 2 g (0,02 Mol) Triäthylamin versetzt und bei -5°C mit 2,2 g (0,02 Mol) Chlorameisensäure-äthylester in das gemischte Anhydrid übergeführt. Nach halbstündigem Rühren wird eine 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester-Lösung in 30 ml Chloroform zugesetzt, die aus 4,59 (0,02 Mol) 4-(2-

20 Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester-hydrochlorid und der äquivalenten Menge 2 g (0,02 Mol) Triäthylamin hergestellt wurde.

Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit verdünnter Salzsäure versetzt, die organischen Phasen abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel

25 wird auf einer Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigsäureäthylester = 9:1 der als Nebenprodukt gebildete 4-(2-Äthoxycarbonylamino-äthyl)-benzoësäure-äthylester abgetrennt.

Ausbeute: 1,6 g (18 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

30 Ber.: 68,33 H 7,28 N 6,13
Gef.: 68,62 7,25 5,90

Beispiel 2804- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

- 5,6 g (0,02 Mol) 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoësäure werden
 5 in 50 ml absolutem Toluol mit 2 g (0,02 Mol) Triäthylamin ver-
 setzt und bei -5°C mit 2,2 g (0,02 Mol) Chlorameisensäure-äthyl-
 ester in das gemischte Anhydrid übergeführt. Nach halbstündigem
 Nachröhren wird eine Lösung von 3,3 g (0,02 Mol) 4-(2-Amino-
 äthyl)-benzoësäure in 20 ml 1 N Natronlauge zugesetzt und bei
 10 Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Anschließend werden 30 ml
 Wasser zugesetzt, die organische Phase abgetrennt und nochmals
 mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Phase wird
 durch Ansäuern mit 1N Salzsäure auf pH 5,5 die Säure ausgefällt
 und aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.
 15 Ausbeute: 1,2 g (14 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.:	C 67,20	H 6,81	N 6,53
Gef.:	66,92	6,77	6,43

Beispiel 281

- 20 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure
- 8,87 g (12,6 mMol) Kupfer-(II)-di- $\bar{\beta}$ -chlor-2-octamethylenimino-
 benzoat/dihydrochlorid-Komplex (hergestellt aus 5-Amino-2-octa-
 methylen-benzoësäure über das Diazoniumsalz mit Kupfer-(I)-
 chlorid, Schmelzpunkt: 177-178°C) werden in 25 ml absolutem
 25 Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 3 g (25,3 mMol) Thionyl-
 chlorid tropfenweise versetzt, so daß die Temperatur bei 20-30°C
 bleibt. Nach halbstündigem Nachröhren werden 4,9 g (25,3 mMol)
 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester, gelöst in 5 ml abso-
 lutem Pyridin, zugesetzt und 3 Stunden auf 70°C erwärmt. Nach
 30 Abdestillieren des Pyridins wird der Rückstand in einem Gemisch
 von 50 ml Methanol und 50 ml Dioxan gelöst und nach Zusatz von
 4,6 g Kaliumhydroxid, gelöst in 90 ml Wasser, 16 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel abdestilliert, der Eindampfrückstand in 140 ml Wasser gelöst, durch Einstellen des pH auf 5,5 das Produkt ausgefällt und aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.

5 Ausbeute: 4,1 g (38 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,52 Cl 8,26

Gef.: 61,10 6,72 6,45 8,20

Beispiel 282

10 4-(2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl)benzoë-säure-äthylester

10,5 g (15 mMol) Kupfer-(II)-di-5-chlor-2-octamethylenimino-benzoat dihydrochlorid-Komplex (hergestellt aus 5-Amino-2-octa-

15 methylenimino-benzoësäure über das Diazoniumsalz und Kupfer-(I)-chlorid, Schmelzpunkt: 177-178°C werden in 25 ml absolutem Pyridin mit 5,4 g (33 mMol) Carbonyldiimidazol versetzt, wobei Kohlendioxidentwicklung auftritt. Nach halbstündigem Röhren bei Raumtemperatur werden 6,8 g (35 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoë-säure-äthylester, gelöst in 5 ml absolutem Pyridin, zugesetzt und anschließend 3 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Abdestillieren des Pyridins wird der Rückstand in Wasser gelöst, bei pH 4 mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigsäure-äthylester chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: <20°C.

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13 Cl 7,75

Gef.: 68,30 7,22 5,91 7,66

Beispiel 2834- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

8,4 g (0,02 Mol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylchlorbenzol (Schmelzpunkt: 58°C) werden in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf -60°C gekühlt und unter Stickstoff mit 18 ml (0,04 Mol) einer vorgekühlten 2,3 molaren Lösung von n-Butyl-Lithium in Hexan versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird nach 15 Minuten in ca. 10 g fein zerriebenes Kohlendioxid unter 10 Stickstoff eingetragen. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird eingedampft und der Abdampfrückstand in Wasser gelöst. Das Produkt wird durch Einstellen des pH auf 5,5 in Wasser ausgefällt, aus Essigsäureäthylester umkristallisiert und anschließend chromatographisch gereinigt.

15 Ausbeute: 1 g (12 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.:	C	67,20	H	6,81	N	6,52	Cl	8,26
Gef.:		67,00		6,72		6,46		8,19

Beispiel 28420 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethylenamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Zu einer Lösung von 11,5 g (0,03 Mol) 2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzol in 50 ml Schwefelkohlenstoff werden bei 0 - 5°C 7,6 g (0,06 Mol) Oxalylchlorid zugetropft und anschließend 8 g (0,06 Mol) Aluminiumchlorid eingetragen. Nach einstündigem Rühren werden nochmals die gleichen Mengen Oxalylchlorid und Aluminiumchlorid zugesetzt, und anschließend 2 bis 3 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach dem Versetzen der abgekühlten Lösung mit Eiswasser und Salzsäure wird mit Chloroform extrahiert. Der getrocknete Chloroformdampfrückstand wird aus Essigsäureäthylester unter Verwendung von Aktivkohle zweimal umkristallisiert.

- 183 -

Ausbeute: 2,4 g (19 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,52 Cl 8,26

Gef.: 67,11 6,45 6,45 8,19

5 Beispiel 2854- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Zu einer gerührten Natriumhypobromit-Lösung /hergestellt aus 0,92 g (23 mMol) Natriumhydroxid, gelöst in 4,5 ml Wasser, und 0,36 ml (7 mMol) Brom unter Eiskühlung/ tropft man innerhalb

10 15 Minuten bei 35-40°C die Lösung von 0,60 g (1,56 mMol) 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylacetophenon in 6 ml Dioxan. Nach 40 Minuten bei 35-40°C gibt man wässrige Natriumhydrogensulfit-Lösung und Wasser zu und dampft das Gemisch im Vakuum ein. Den Rückstand löst man in Wasser, säuert die Lösung mit 2N Salzsäure unter Kühlung an und nimmt den ausgefallenen Niederschlag in einem Äther/Aethylacetat-Gemisch auf. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat, filtriert sie und dampft sie im Vakuum ein. Den fast farblosen festen Rückstand (0,45 g) kristallisiert man aus heißem Aceton um, filtert und trocknet bei 110°C/30 Torr.

Ausbeute: 0,06 g (10 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 201-203°C.

Ber.: C 65,19 H 5,99 Cl 9,16 N 7,24

Gef.: 65,53 5,91 9,32 7,10

25 Beispiel 2864- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

Hergestellt analog Beispiel 285 aus 4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-octamethyleneimino-benzoylamino)-äthylacetophenon mit Natriumhypobro-

30 mit-Lösung.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 171-172°C.

Ber.: C 67,19 H 6,81 Cl 8,26 N 6,53

Gef.: 67,50 6,75 8,53 6,24

5 Beispiel 287

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

0,82 g (0,002 Mol) 4- $\bar{\beta}$ -(2-Brom-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester /Schmelzpunkt: 116-118°C, hergestellt

10 durch Umsetzung von 2-Brom-5-chlor-benzoësäure mit 4-(2-Amino-äthyl)-benzoësäure-äthylester analog Verfahren a) werden mit 0,85 g (0,01 Mol) Piperidin und 1 Spatelspitze Kupferpulver eine Stunde unter Röhren auf 100°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäure angesäuert und 3 mal 15 mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand auf einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Essigester = 19:1).

Ausbeute: 0,49 g (48 % der Theorie),

20 Ber.: Molpeak m/e: 414/416 (1 Cl)

Gef.: Molpeak m/e: 414/416 (1 Cl)

Beispiel 288

4- $\bar{\beta}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

25 0,48 g (0,002 Mol) 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäureamid (Schmelzpunkt: 140-142°C, hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoësäure durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol und Ammoniak) werden mit 0,09 g (0,002 Mol) 55%igem Natriumhydrid unter Röhren in 5 ml absolutem Toluol 10 Minuten auf ca. 60°C erwärmt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung von 0,51 g (0,002 Mol) 4-

(2-Brom-äthyl)-benzoësäure-äthylester ($M^+ = 256/258$ m/e 1 Br, hergestellt aus 4-(2-Hydroxyäthyl)-benzoësäure-äthylester mit Thionylbromid) in 2 ml absolutem Toluol zugetropft. Danach wird noch 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung wird mit wässrigem Äthanol versetzt und mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird auf einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Essigester = 19:1).

10 Ausbeute: 0,2 g (25 % der Theorie).

Ber.: Molpeak m/e = 414/416 (1 Cl)

Gef.: Molpeak m/e = 414/416 (1 Cl)

Beispiel 289

15 4- \bar{Z} -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure-äthylester

8,2 g (0,02 Mol) 4- \bar{Z} -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäurenitril (Schmelzpunkt: 102°C) werden in 80 ml Äthanol gelöst und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 24 Stunden wird eine Stunde auf 50°C erwärmt und die Lösungsmittel abdestilliert. Der Abdampfrückstand wird in Eiswasser gelöst, auf pH 9 gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Einengen der organischen Phase wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 6,4 g (70 % der Theorie),

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 68,33 H 7,27 N 6,12 Cl 7,75

Gef.: 68,32 7,29 6,12 7,90

Beispiel A

Tabletten mit 5 mg 4-[2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoësäure

Zusammensetzung:

5 1 Tablette enthält:

—	Wirksubstanz	(1)	5,0 mg
	Maisstärke	(2)	62,0 mg
	Milchzucker	(3)	48,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	(4)	4,0 mg
10	Magnesiumstearat	(5)	1,0 mg
			120,0 mg

Herstellungsverfahren:

1, 2, 3 und 4 werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei ca. 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit 5 vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilkirche versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 120 mg

Beispiel B

Dragées mit 2,5 mg 4-*[(2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoyl-amino)-äthyl]benzoësäure*

1 Dragéekern enthält:

Polyvinylpyrrolidon	(4)	3,0 mg
Magnesiumstearat	(5)	<u>0,5 mg</u>
		80,0 mg

Herstellungsverfahren:

- 5 1, 2, 3 und 4 werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von 5 werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne
- 10 mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 120 mg

15 Beispiel C

Tabletten mit 10 mg 4-(2-(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylbenzoësäure

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

20	Wirksubstanz	10,0 mg
	Milchzucker pulv.	70,0 mg
	Maisstärke	31,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
25		120,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung aus der Wirksubstanz, Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 20-%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit 5 1,5 mm-Maschenweite granuliert und bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite gerieben und mit Magnesiumstearat homogen vermischt.

Tablettengewicht: 120 mg

Stempel: 7 mm Ø mit Teilkerbé

10 Beispiel DDragées mit 5 mg 4-(2-(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoyl-amino)-äthyl/benzoësäure

1 Dragéekern enthält:

15	Wirksubstanz	5,0 mg
	Calciumphosphat sekundär	70,0 mg
	Maisstärke	50,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
		130,0 mg

20 Herstellungsverfahren:

Die Mischung aus der Wirksubstanz, Calciumphosphat und Maisstärke wird mit einer 15-%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite geschlagen, bei 45°C getrocknet und anschließend durch dasselbe Sieb gerieben. Nach dem Vermischen mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat werden daraus Dragéekerne geprägt.

Kerngewicht: 130 mg
 Stempel: 7 mm Ø

Auf die so hergestellten Dragéekerne wird auf bekannte Art eine Schicht aus Zucker und Talkum aufgetragen. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 180 mg

Beispiel E

Tabletten mit 10 mg 4-/2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

10 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	10,0 mg
Milchzucker pulv.	70,0 mg
Maisstärke	31,0 mg
15 Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Herstellungsverfahren:

siehe analog Beispiel C.

20 Beispiel F

Dragées zu 5 mg 4-/2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
25 Calciumphosphat sekundär	70,0 mg
Maisstärke	50,0 mg

- 190 -

Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	130,0 mg

- Herstellungsverfahren:
 5 siehe analog Beispiel D.

Beispiel G

Suppositorien zu 30 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]-decan-8-yl)-benzoësäure

Zusammensetzung:

10 1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,030 g
--------------	---------

- Zäpfchenmasse (z.B.

Witepsol W 45	1,336 g
---------------	---------

Witepsol E 75)	<u>0,334 g</u>
----------------	----------------

15

	1,700 g
--	---------

Herstellung:

Der gemahlene Wirkstoff wird unter Rühren in das auf 40°C temperierte aufgeschmolzene Gemisch der Zäpfchenmassen eingetragen und die Schmelze in gekühlte Gießformen ausgegossen. Nach dem
 20 völligen Erstarren werden die Suppositorien den Formen entnommen und in geeigneter Weise verpackt.

Beispiel H

Gelatine-Steckkapseln zu 5 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro-
/4,5/decane-8-yl)-benzoësäure

1	Kapsel enthält:	
5	Wirksubstanz	5,0 mg
	Maisstärke getr.	100,0 mg
	Maisstärke pulv.	93,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		200,0 mg

10 Herstellung:

Wirkstoff und Hilfsstoffe werden gemischt, durch ein Sieb der Maschenweite 0,75 mm gegeben und in einem geeignetem Mischer homogen verteilt. Das Pulver wird auf einem Kapselfüll- und Schließautomaten in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3

15 (Parke Davis) abgefüllt.

Beispiel I

Tabletten zu 25 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro/4,5/decane-8-yl)-benzoësäure

1	Tablette enthält:	
20	Wirksubstanz	25,0 mg
	Milchzucker	35,0 mg
	Maisstärke	15,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
25		80,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit Milchzucker und Stärke gemischt und danach mit der wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Lösung gleichmäßig befeuchtet.

- 5 Feuchtsiebung: 1,5 mm-Maschenweite
Trocknung: Umlufttrockenschrank bei 45°C
Trockensiebung: 1,0 mm-Maschenweite

Das trockne Granulat wird nach Zumischung des Schmiermittels zu Tabletten verpreßt.

- 10 Tabletten: 6 mm Ø, beidseitige Facette, einseitige Teilkerbe, biplan.

Beispiel K

Dragées zu 25 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoësäure

- 15 Herstellung der preßfertigen Mischung analog Beispiel H.

Verpressung zu bikonvexen Dragéekernen von 80,0 mg Gewicht, 6 mm Ø und Wölbungsradius 5 mm.

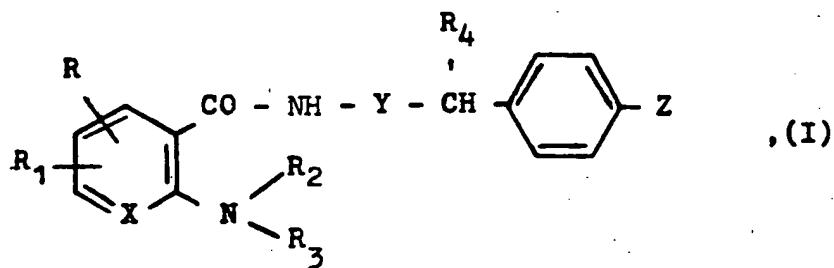
Die Kerne werden mit einer praxisüblichen Zuckerdragiersuspension auf ein Gewicht von 110 mg im Dragierkessel dragiert und 20 anschließend mit einer Poliersuspension poliert.

- 193 -

Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49
gilt/gelten als aufgegeben

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

- R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische
5 Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Imino-
ring,
- R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Al-
kyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoff-
atomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alk-
10 oxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-,
Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoyl-
amino-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidosulfonylgruppe,
wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome ent-
halten kann,
- 15 R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, Alkyl-
gruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit
3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7
Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte
Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder
20 Adamantylgruppen oder

- 194 -

- R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkylenimino-
5 ringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe
10 ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Azabicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-
15 alkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-pyridino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethylenimino-
20 gruppe,
25 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,

Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis
30 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,

Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonyl-äthylene-
gruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe,

eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen, durch
5 eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxygruppe
substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe jeweils
1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine gegebenen-
falls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonylgruppe
mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Ace-
tylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycarbonylgruppen
mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch zwei
Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder Äthylengruppe,
10 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7
Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7
Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3 bis 7
Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocar-
bonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-,
15 Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazinocarbonyl-
gruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome
enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxygruppe
substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste R_2 und R_3 zu-
sammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen
20 der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste darstellen,
bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit
anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn
 Z eine Carboxygruppe darstellt oder enthält.

2. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
25 1, in der
R ein Wasserstoffatom

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alk-
oxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe
30 mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe
mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-,
Cyano-, Carboxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Dimethyl-
aminosulfonyl- oder Benzyloxygruppe,

R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine
Cyclohexyl-, Phenyl-, Benzyl-, Adamantyl- oder Allylgruppe,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Allylgruppe oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom
5 eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 12 Kohlen-
stoffatomen im Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit
1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Hydroxy-, Meth-
oxy-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2
bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe,
eine in 3- und 5-Stellung je durch eine Alkylgruppe mit 1
10 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe,
eine in 3- und 5-Stellung je durch zwei Alkylgruppen mit
jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperi-
dinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Me-
thylgruppen substituierte Morpholino-, Thiomorpholino-,
15 1-Oxido-thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholino-
gruppe, eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Me-
thyl-, Benzyl-, Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-, Furoyl-
oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlen-
stoffatomen substituierte Piperazinogruppe, eine Pyrrol-
yl-, Piperidon-(2)-yl-(1)-, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridino-,
20 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-
spiro[4,6]undecan-8-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 1,2,3,
4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahy-
dro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,
25 4,5-Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-
3-yl- oder 3-Aza-bicyclonan-3-yl-gruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom,

Y eine Methylen-, Methyl-methylen- oder Dimethyl-methylen-
30 gruppe, eine NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom und

2 eine Carboxy-, Cyano-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe,
eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlen-
stoffatomen, eine Cyclohexyloxycarbonyl-, Benzyloxycar-
bonyl-, Diäthoxymethyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, Bis-2,2-
5 äthoxycarbonyl-äthyl-, 2-Hydroxycarbonyl-äthylen- oder
2-Äthoxycarbonyl-äthylgruppe, eine gegebenenfalls durch
eine Hydroxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe substitu-
ierte Acetylgruppe oder auch eine 2-Hydroxycarbonyl-äthyl-
10 gruppe, wenn die Reste R_2 und R_3 zusammen mit dem da-
zwischenliegenden Stickstoffatom eine der eingangs erwähn-
ten cyclischen Iminoreste darstellen, bedeuten, und deren
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder
organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxy-
gruppe darstellt oder enthält.

15 3. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch

1, in der
 R_1 sich in Position 5 des Phenylkernes befindet und
 R , R_1 bis R_4 , X, Y und Z wie im Anspruch 2 definiert sind,
und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen
20 oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn Z eine Carboxy-
gruppe darstellt oder enthält.

4. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch

3, in der
 R ein Wasserstoffatom,
25 R_1 in 5-Position ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Brom-
atom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3
Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Cyano- oder Nitrogruppe,
 R_2 und R_3 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom
30 eine N,N-Dialkylamino- oder N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe
mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine
Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Heptamethy-
lenimino-, Octamethylenimino- oder Nonamethyleniminogrup-
pe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoff-

atomen, durch eine Methoxy- oder Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine oder zwei Methyl- oder Äthylgruppen substituierte Piperidinogruppe, ein gegebenenfalls in 2- und 6-
5 Stellung je durch eine Methylgruppe substituierte Morpholin- oder Thiomorpholinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-
10 yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-iso-chinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-yl- oder N-Methyl-adamantyl-(1)-amino-Gruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

15 X die CH-Gruppe,

Y eine Methylen-, Methyl-methylen-, Dimethyl-methylen- oder NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

20 Z eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z die Carboxygruppe darstellt.

5. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3,
 in der

25 R , R_4 , X, Y und Z wie im Anspruch 3 definiert sind,

R_1 ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Äthyl- oder Methoxygruppe,

30 R_2 und R_3 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Methyl-piperidino-, 4-Methoxy-piperidino-, 4-Phenyl-piperidino-, Hexamethylen-

imino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, 3,5-Dimethyl-piperidino-, Morpholino-, 2,6-Dimethyl-morpholino-, Thiomorpholino-, 2,6-Dimethyl-thiomorpholino-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-,
5 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl- oder N-Methyl-adamantyl-(1)-amino-gruppe oder eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoff-
10 atomen substituierte Piperidinogruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z die Carboxygruppe darstellt.

6. 4-2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure,
15 deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren Säureadditionssalze.

7. 4-2-(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren Säureadditionssalze.

20 8. 4-2-(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren Säureadditionssalze.

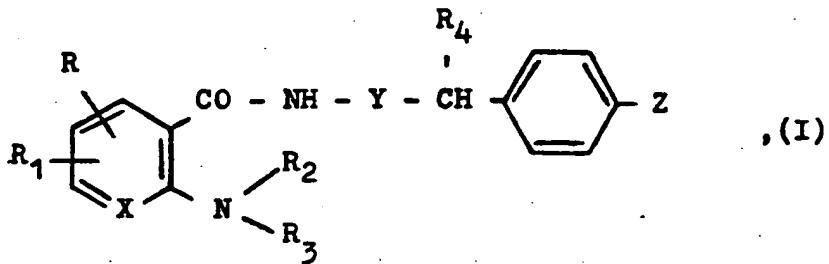
9. 4-2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoësäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren Säureadditionssalze.
25

10. 4-2-(5-Chlor-2-(2,6-dimethylmorpholino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren Säureadditionssalze.

11. 4-2-(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethylpiperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoësäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren Säureadditionssalze.
30

- 200 -

12. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1-11 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
13. Verfahren zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der
5 allgemeinen Formel



in der

R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring,

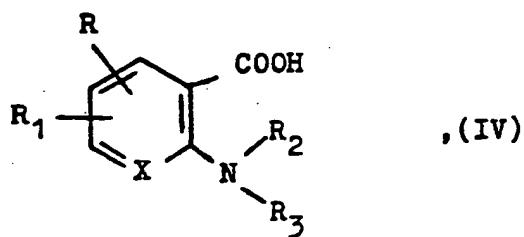
10 R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoyl-
15 amino-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidosulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

20 R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Adamantylgruppen oder

- R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-pyridino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethyleniminogruppe,
- 25 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
- X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,
- Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,
- 30 Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonyl-äthylengruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxy-

gruppe, eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen,
durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxy-
gruppe substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe
jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine ge-
5 gebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonyl-
gruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substitu-
ierte Acetylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycar-
bonylgruppen mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen
oder durch zwei Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder
10 Äthylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe
mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit
3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3
bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Amino-
15 carbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morphinocar-
bonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazino-
carbonylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoff-
atome enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxy-
gruppe substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste R₂ und
20 R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom
einen der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste dar-
stellen, bedeuten, sowie von deren physiologisch verträg-
lichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren
und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder
enthält, dadurch gekennzeichnet, daß

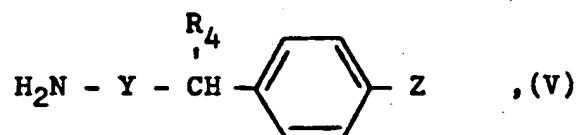
25 a) eine Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel



in der

R, R₁, R₂, R₃ und X wie eingangs definiert sind, oder
deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes
reaktionsfähiges Derivat mit einem Amin der allgemei-
nen Formel

5



in der

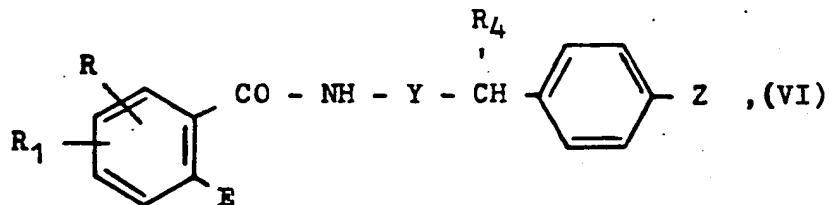
R₄, Y und Z wie eingangs definiert sind, oder mit
einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten
N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V, wenn eine
Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel IV eingesetzt
wird und wenn Z in einem N-aktivierten Amin der all-
gemeinen Formel V keine Carboxy- oder Aminogruppe ent-
hält, umgesetzt wird oder

10

15

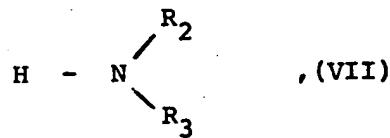
20

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
15 mel I, in der R₁ mit Ausnahme der Hydroxy- und Amino-
gruppe wie eingangs definiert ist,
X eine CH-Gruppe und
Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgrup-
pen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substiu-
20 tierte Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der
allgemeinen Formel



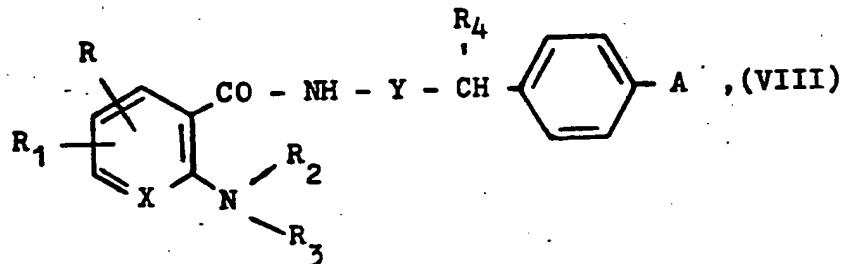
in der
 R, R₄ und Z wie eingangs definiert sind,
 R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen und
 E ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allge-
 meinen Formel

5



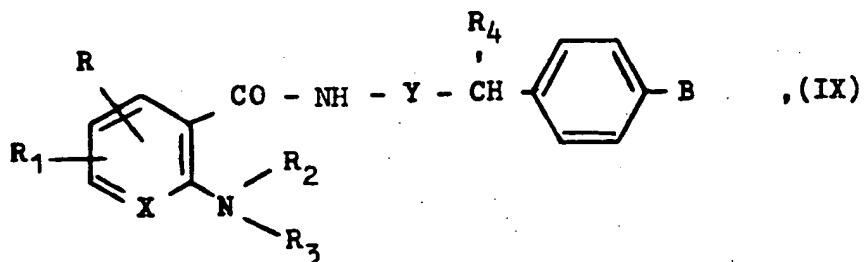
in der
 R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird
 oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
 10 I, in der Z eine Carboxygruppe und Y keine NH-Gruppe
 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R, R₁ bis R₄ und X wie eingangs definiert sind,
 Y mit Ausnahme der NH-Gruppe wie eingangs definiert
 ist und
 15 A eine durch Oxidation in eine Carboxygruppe überführ-
 bare Gruppe bedeutet, oxydiert wird oder

- d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

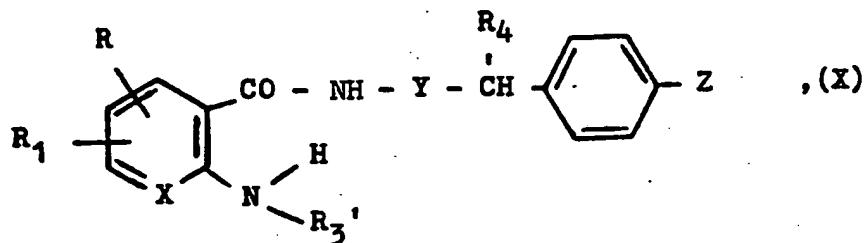
5 R, R_1 bis R_4 , X und Y wie eingangs definiert sind und B eine durch Hydrolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, hydrolysiert wird oder

- 10 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder R₂ und R₃ mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe bedeuten, eine gegebenenfalls im Reaktionsmisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

15

20

25



in der

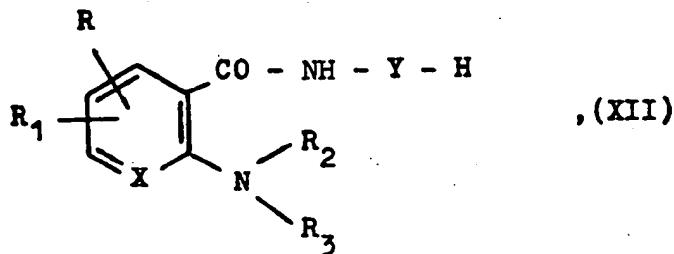
R, R_1 , R_4 , X und Z wie eingangs definiert sind,
 R_3' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R_3 vor-
stehend erwähnten Bedeutungen besitzt und
5 Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel

R_2' - G , (XI)

in der

10 R_2' die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt
oder zusammen mit dem Rest R_3' der Formel X eine gerad-
kettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,
eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
atomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2-
und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis
15 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe dar-
stellt und
G eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom
oder eine Sulfonyloxygruppe bedeutet, umgesetzt wird
oder

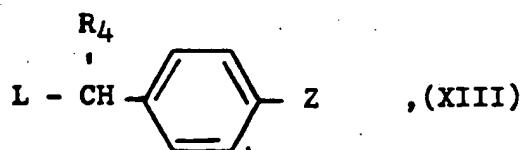
20 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
mel I, in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom
darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R, R₁ bis R₃ und X wie eingangs definiert sind und
Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder deren
Alkalialsalz mit einem Phenylderivat der allgemeinen
Formel

5

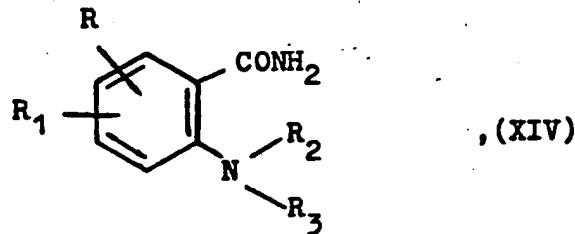


in der

R₄ und Z wie eingangs definiert sind und
L eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogen-
atom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt
wird

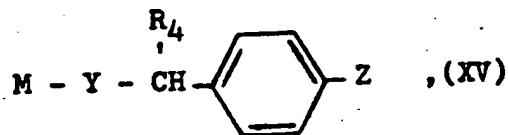
10

- g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ mit Ausnahme der Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Alkanoylaminogruppe wie eingangs definiert ist, X eine CH-Gruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt, ein Amid der allgemeinen Formel
- 15



in der

R, R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind und
R₁ die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder dessen
Alkalisalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

R₄ und Z wie eingangs definiert sind,
Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt und
M eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom
oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt wird

10

oder

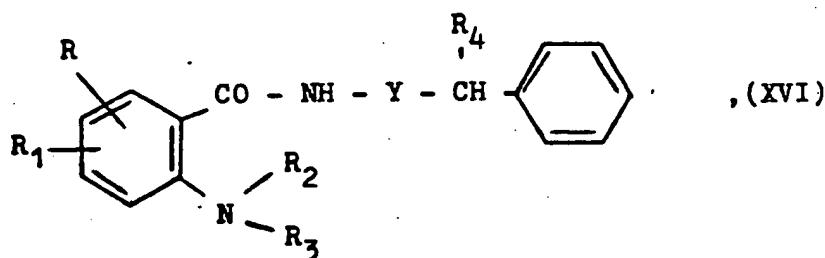
15

- h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Carboxy- oder Alkanoylaminogruppe,
X eine CH-Gruppe,

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

5

Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R₂ bis R₄ wie eingangs definiert sind,

R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit einem Oxalylhalogenid oder Phosgen in Gegenwart einer Lewis-Säure acyliert wird oder

10

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenyl-

15

gruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Carboxy-, Alkanoylamino- oder Alkoxycarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

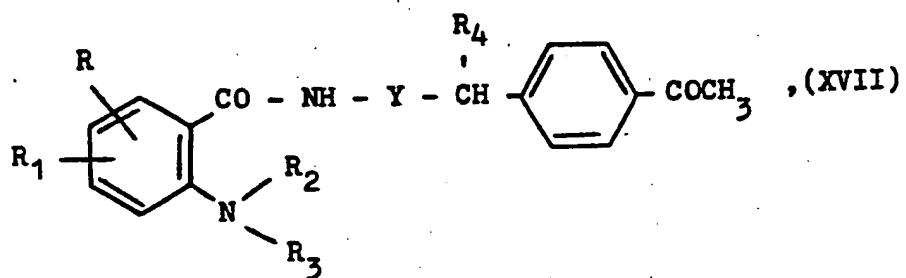
X eine CH-Gruppe,

20

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 210 -



in der

R und R₂ bis R₄ wie eingangs definiert sind,
R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen,
mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch herge-
stellten Hypohalogenit umgesetzt wird

5

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine
Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung bzw.
Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allge-
meinen Formel I, in der Z eine veresterte Carboxygruppe
oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit
1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit
3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit
3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte
Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpho-
linocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-
piperazinocarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird
und/oder

10

15

20

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₁ und/oder Z eine Nitrogruppe darstellt, mit-
tels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der
allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder Z eine Amino-
gruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ und/oder Z eine Aminogruppe darstellt, über ein
entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Ver-
bindungs 5 der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Hydroxy-
oder Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und/
oder Z ein Chlor- oder Bromatom oder die Cyangruppe dar-
stellen, übergeführt wird, wobei eine so gegebenenfalls
erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁
10 die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylierung in
eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel
I, in der R₁ eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff-
atomen oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte
Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt,
übergeführt werden kann, und/oder
- 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ eine Aminogruppe darstellt, mittels Acylierung
in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel
I, in der R₁ eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlen-
stoffatomen im Alkanoylteil darstellt, übergeführt wird
20 und/oder
- 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder R₂ und R₃ zu-
ammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine
durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Alkylen-
iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine entsprechende
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Carb-
oxygruppe und/oder R₂ und R₃ zusammen mit dem da-
zwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Carb-
oxygruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6
30 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt
wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegen-
den Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe dar-
stellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende
5 Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ und
R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoff-
atom eine Piperazinogruppe darstellt, übergeführt
wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₁ ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mit-
tels Enthalogenierung in eine entsprechende Verbin-
dung der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasser-
stoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

15 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der
Z eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe dar-
stellt, mittels Reduktion mit einem Metallhydrid in
eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel
I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, überge-
führt wird und/oder

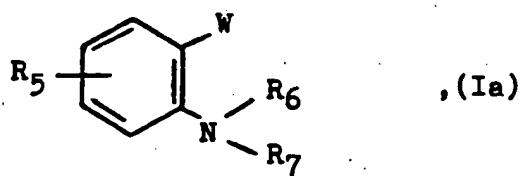
- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt,
übergeführt wird und/oder
- 10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Halogenierung und anschließender Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch zwei Alkoxy-carbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt,
übergeführt wird und/oder
- 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Acetalisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Dialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließender Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Äthylengruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 30

- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, mittels Alkoholyse
über einen entsprechenden Iminoester in eine ent-
sprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der
5 Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt
wird und/oder
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels
Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der all-
10 gemeinen Formel I, in der Z eine Alkoxycarbonylgruppe
darstellt, übergeführt wird und/oder
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der Z die Acetylgruppe darstellt, durch Erhitzen
mit einem Amin und Schwefel und anschließend in Gegen-
15 wart einer anorganischen Base in eine entsprechende
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hy-
droxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt wird
und/oder
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
20 der Z die Carboxygruppe darstellt, mittels Überführung
in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Dispropor-
tionierung in eine entsprechende Verbindung der allge-
meinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt,
übergeführt wird und/oder
- 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6
Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe
substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
30 X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder
zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
substituierte Methylengruppe und Z ein Chlor- oder Brom-

atom bedeuten, über ihre entsprechende metallorganische Verbindung mittels Kohlendioxid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe enthält, übergeführt wird.

14. Neue 2-Amino-benzoësäure-Derivate der allgemeinen Formel



- 10 in der
 R₅ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyano- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- 15 R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wo-
 bei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome ent-
 halten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insge-

samt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridinogruppe und

W eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt.

15. Neue 2-Amino-benzoësäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 14, in der
R₅ ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Amino-, Cyano- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, wobei der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Methoxy- oder Äthoxycarbonylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung durch je eine Methyl- oder Äthylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung

durch insgesamt 4 Methylgruppen substituierte Piperidino-
gruppe, eine in 4-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl-,
Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-(2)-, Äthoxycarbonyl- oder
Furoyl-(2)-gruppe substituierte Piperazinogruppe, eine
5 gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substi-
tuierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine Pyrro-
lidino-, Tetrahydropyridino-, N-Methyl-phenylamino-, N-
Methyl-benzylamino-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-
10 yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, 3-Aza-bi-
cyclo-nonan-3-yl-, Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Deca-
hydro-3-benzazepin-3-yl-, Tetrahydro-isochinolin-2-yl-,
Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-
oder Octahydro-isoindol-2-yl-Gruppe und

W die Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl- oder Cyan-
15 gruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze mit anor-
ganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W
die Carboxygruppe darstellt.

16. Neue 2-Amino-benzoësäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia
gemäß Anspruch 15, in der
20 R_5 sich in Position 5 des Benzolringes befindet und
 R_5 , R_6 , R_7 und W wie im Anspruch 15 definiert sind, und
deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und
auch Basen, wenn Z die Carboxygruppe darstellt.

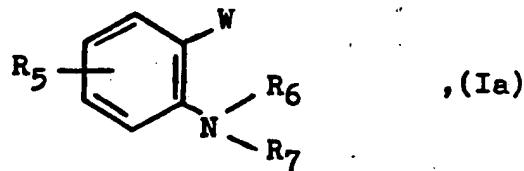
17. Neue 2-Amino-benzoësäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia
gemäß Anspruch 16, in der
25 R_5 eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, ein
Chlor- oder Bromatom,
 R_6 und R_7 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoff-
atom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 6 bis 8
30 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-
8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, Decahydro-
3-benzazepino- oder 4-Methoxy-piperidinogruppe und

w die Carboxylgruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

18. 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoësäure und deren Säureadditionssalze.

5 19. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 14-18 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

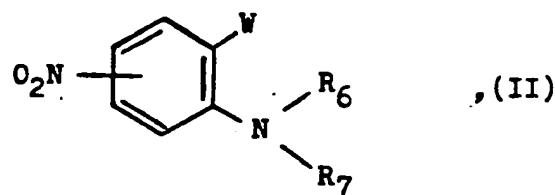
20. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Amino-benzoësäure-Derivaten der allgemeinen Formel



10 in der
 R_5 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyan- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,
15

R_6 und R_7 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom, eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2

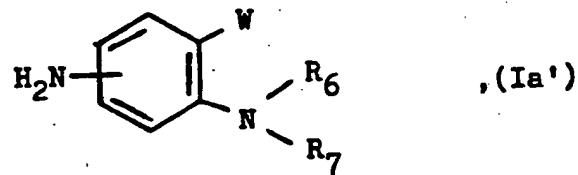
- bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridinogruppe und
- W eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der R₅ eine Aminogruppe darstellt, eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel



- 25 in der
R₆, R₇ und W wie eingangs definiert sind, reduziert wird oder

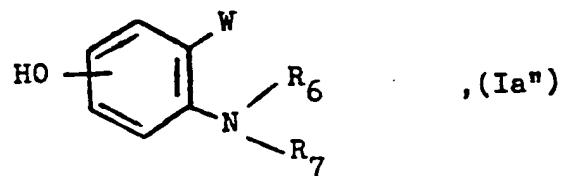
- 220 -

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der R₅ eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



5 in der
 R₆, R₇ und W wie eingangs definiert sind, mit einem
 Nitrit in ein Diazoniumsalz übergeführt wird und das
 so erhaltene Diazoniumsalz anschließend in Gegenwart
 von Schwefelsäure, in Gegenwart von Kupfer oder in Ge-
 genwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes durch
 10 Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt
 wird oder

15 c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der R₅ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3
 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6
 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Hydroxyverbindung
 der allgemeinen Formel



Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49
gilt/gealten als aufgegeben

in der

R_6 , R_7 und W wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

D - R_5' , (III)

in der

5 R_5' eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen und

10 D eine nukleophile Austrittsgruppe oder zusammen mit dem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R_5' eine Diazogruppe bedeuten, alkyliert und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W eine Cyano-, Aminocarbonyl- oder Alkoxy carbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

21. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13 und 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

22. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder eines wasserentziehenden Mittels gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären 30 organischen Base durchgeführt wird.

Anspruch/Ansprüche Nr. 21-40
gilt/gelten als aufgegeben

23. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines aktivierenden Mittels gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base durchgeführt wird.
- 5 24. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß das während der Umsetzung entstehende Wasser durch azeotrope Destillation oder durch Zugabe eines Trockensmittels entfernt wird.
- 10 25. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.
- 15 26. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13b und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Überschusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel VII durchgeführt wird.
- 20 27. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13b, 21 und 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupfer und/oder in einem Druckgefäß durchgeführt wird.
- 25 28. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13b, 26 und 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei 100°C, durchgeführt wird.
- 30 29. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13c und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt wird.

223

**Anspruch/Ansprüche Nr. 21- 49
gilt/gelten als aufgegeben**

30. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13d und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base durchgeführt wird.
31. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13d, 21 und 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
32. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13e und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base durchgeführt wird.
- 10 33. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13e und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Methylierung mit Formaldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt wird.
34. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13e, 21, 32 und 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 75°C, durchgeführt wird.
- 15 35. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13f und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.
- 20 36. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13f, 21 und 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt wird.
- 25 37. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13g und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat durchgeführt wird.

224

**Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49
gilt/gelten als aufgegeben**

38. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13g, 21 und 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, durchgeführt wird.
- 5 39. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13h und 21, dadurch gekennzeichnet, daß als Lewis-Säure Aluminiumchlorid verwendet wird.
- 10 40. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13h, 21 und 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt wird.
- 15 41. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13i und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25 und 50°C, durchgeführt wird.
42. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt wird.
- 20 43. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20a, 21 und 42, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel, mit nascierendem Wasserstoff oder mit einem Metallsalz durchgeführt wird.
- 25 44. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20b und 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Diazoniumsalz bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 5°C, hergestellt wird.

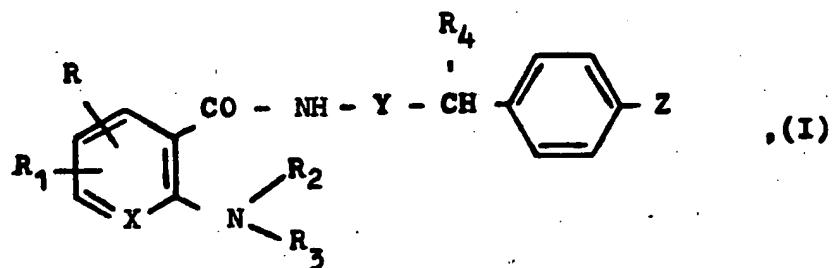
225

**Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49
gilt/gelten als aufgegeben**

45. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20b, 21 und 44, dadurch gekennzeichnet, daß das hergestellte Diazoniumsalz, z.B. das Fluoroborat, das Hydrosulfat in Gegenwart von Schwefelsäure oder das Hydrochlorid in Gegenwart von Kupfer eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes wie Kupfer-(I)-chlorid/Salzsäure, Kupfer-(I)-bromid/Bromwasserstoffsäure oder Trinatrium-Kupfer-(I)-tetracyanid bei pH 7, durch Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt wird.
- 5
46. Verfahren gemäß Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, daß das Diazoniumsalz auf Temperaturen zwischen 15 und 90°C erhitzt wird.
- 10
47. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20c und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 70°C, durchgeführt wird.
- 15
48. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20c, 21 und 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung mit einem Diazoalkan durchgeführt wird.
49. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20c, 21 und 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung in Gegenwart einer Base mit einem Alkylhalogenid oder Alkylsulfonsäureester durchgeführt wird.
- 20

Patentansprüche (Benennungsland Österreich)

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



in der

5 R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring,

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoyl-amino-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidosulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

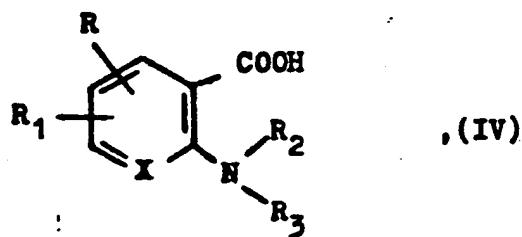
R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Adamantylgruppen oder

- R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydropyridino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethyleniminogruppe,
- R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
- X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,
- Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,
- Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonyl-äthylengruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxy-

- 3 -

gruppe, eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen,
 durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxy-
 gruppe substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe
 jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine ge-
 gebenfalls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonyl-
 gruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substitu-
 ierte Acetylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycar-
 bonylgruppen mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen
 oder durch zwei Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder
 Äthylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe
 mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit
 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3
 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Amino-
 carbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morphinocar-
 bonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazino-
 carbonylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atome enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxy-
 gruppe substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste R₂ und
 R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom
 einen der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste dar-
 stellen, bedeuten, sowie von deren physiologisch verträg-
 lichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren
 und auch Basen, wenn z eine Carboxygruppe darstellt oder
 enthält, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel



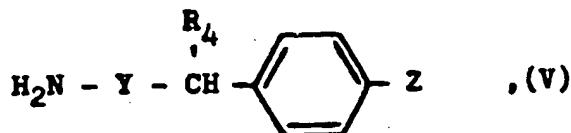
- 4 -

in der

5

R, R_1, R_2, R_3 und X wie eingangs definiert sind, oder
deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes
reaktionsfähiges Derivat mit einem Amin der allgemei-

nen Formel



in der

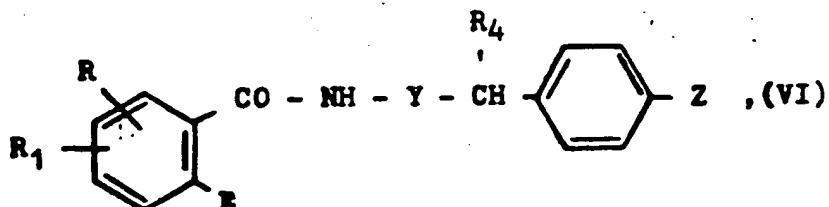
10

R_4, Y und Z wie eingangs definiert sind, oder mit
einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten
N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V, wenn eine
Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel IV eingesetzt
wird und wenn Z in einem N-aktivierten Amin der all-
gemeinen Formel V keine Carboxy- oder Aminogruppe ent-
hält, umgesetzt wird oder

15

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
mel I, in der R_1 mit Ausnahme der Hydroxy- und Amino-
gruppe wie eingangs definiert ist,
 X eine CH -Gruppe und
 Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgrup-
pen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substitu-
ierte Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der
allgemeinen Formel

20

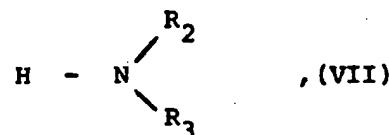


- 5 -

in der

R, R₄ und Z wie eingangs definiert sind,
 R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen und
 E ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allge-
 meinen Formel

5

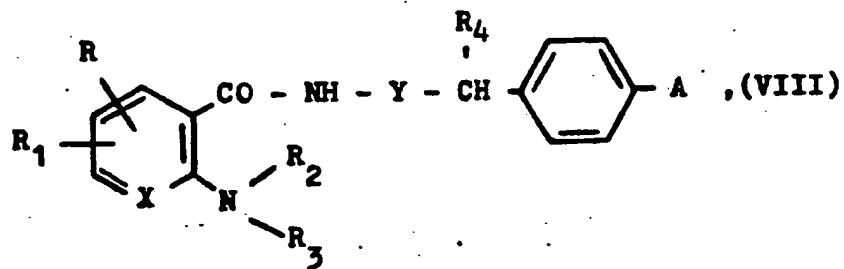


in der

R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird
 oder

10

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
 I, in der Z eine Carboxygruppe und Y keine NH-Gruppe
 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



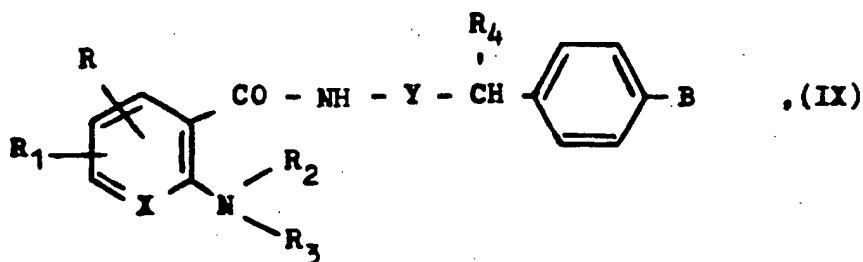
in der

R, R₁ bis R₄ und X wie eingangs definiert sind,
 Y mit Ausnahme der NH-Gruppe wie eingangs definiert

15

ist und
 A eine durch Oxidation in eine Carboxygruppe überführ-
 bare Gruppe bedeutet, oxydiert wird oder

- d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

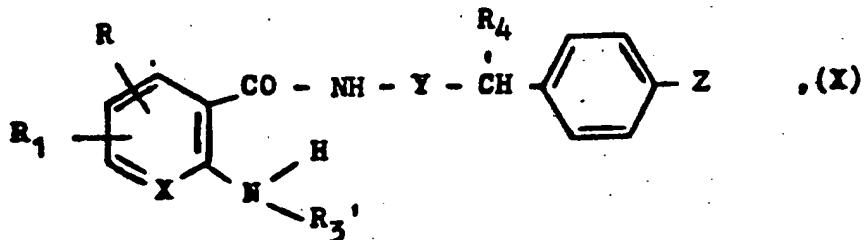


in der

5 R, R₁ bis R₄, X und Y wie eingangs definiert sind und
B eine durch Hydrolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, hydrolysiert wird oder

- e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder R₂ und R₃ mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe bedeuten, eine gegebenenfalls im Reaktionsmisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

- 7 -



in der

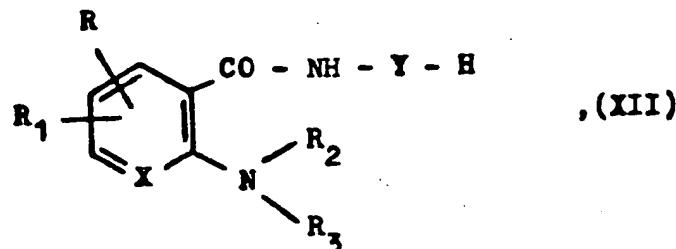
R, R₁, R₄, X und Z wie eingangs definiert sind,R₃' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R₃ vor-
stehend erwähnten Bedeutungen besitzt und5 Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel

in der

10 R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt
oder zusammen mit dem Rest R₃' der Formel X eine gerad-
kettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,
eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
atomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2-
und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis
15 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe dar-
stellt undG eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom
oder eine Sulfonyloxygruppe bedeutet, umgesetzt wird
oder

- 20 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
mel I, in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom
darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

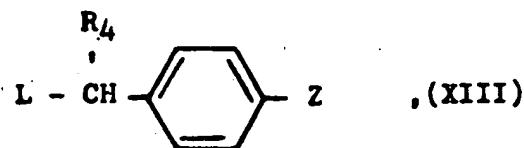
- 8 -



in der

R, R₁ bis R₃ und X wie eingangs definiert sind und
 Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder deren
 Alkalialsalz mit einem Phenylderivat der allgemeinen
 Formel

5



in der

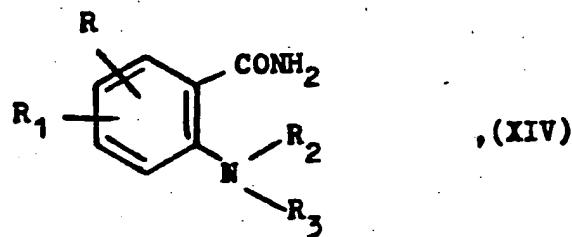
R₄ und Z wie eingangs definiert sind und
 L eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogen-
 atom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt
 wird

10

15

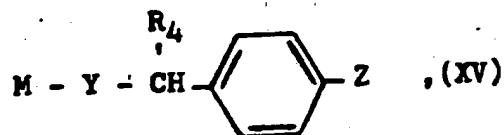
- g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ mit Ausnahme der Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Alkanoylaminogruppe wie eingangs definiert ist, X eine CH-Gruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt, ein Amid der allgemeinen Formel

- 9 -



in der

R, R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind und
 R₁ die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder dessen
 Alkalosalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

R₄ und Z wie eingangs definiert sind,
 Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt und
 M eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom
 oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt wird

10

oder

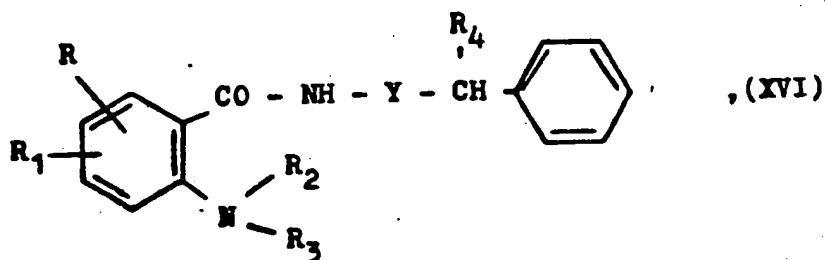
15

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Carboxy- oder Alkanoylaminogruppe,
 X eine CH-Gruppe,

- 10 -

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

5 Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R₂ bis R₄ wie eingangs definiert sind,
R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit
einem Oxalylhalogenid oder Phosgen in Gegenwart einer
Lewis-Säure acyliert wird oder

10

1) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils

15

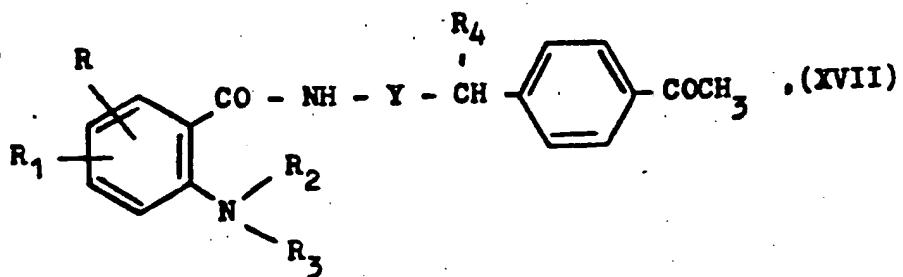
1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Carboxy-, Alkanoylamino- oder Alkoxycarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

X eine CH-Gruppe,

20

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R₂ bis R₄ wie eingangs definiert sind,
R₁ und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen,
mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch herge-
stellten Hypohalogenit umgesetzt wird

5

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine
Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung bzw.
Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allge-
meinen Formel I, in der Z eine veresterte Carboxygruppe
oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit
1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit
3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit
3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte
Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpho-
linocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-
piperazinocarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird
und/oder

10

15

20

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₁ und/oder Z eine Nitrogruppe darstellt, mit-
tels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der
allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder Z eine Amino-
gruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ und/oder Z eine Aminogruppe darstellt, über ein
entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Ver-
bindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Hydroxy-
oder Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und/
oder Z ein Chlor- oder Bromatom oder die Cyangruppe dar-
stellen, übergeführt wird, wobei eine so gegebenenfalls
erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁
die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylierung in
5 eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel
I, in der R₁ eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff-
atomen oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte
Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt,
übergeführt werden kann, und/oder
- 10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ eine Aminogruppe darstellt, mittels Acylierung
in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel
I, in der R₁ eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlen-
stoffatomen im Alkanoylteil darstellt, übergeführt wird
und/oder
- 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder R₂ und R₃ zu-
ammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine
20 durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Alkylen-
iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine entsprechende
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ die Carb-
oxygruppe und/oder R₂ und R₃ zusammen mit dem da-
25 zwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Carb-
oxygruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6
Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt
wird und/oder
- 30 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder R₂ und R₃ zu-
ammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Carb-
oxygruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6
Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt
wird und/oder

- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 10 10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mittels Enthalogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder
- 15 15 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe darstellt, mittels Reduktion mit einem Metallhydrid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 20 20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 25 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Halogenierung und anschließender Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch zwei Alkoxy-carbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 30

- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Acetalisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Dialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließender Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Athylengruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, mittels Alkoholyse über einen entsprechenden Iminoester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Alkoxycarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

- 15 -

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der Z die Acetylgruppe darstellt, durch Erhitzen
mit einem Amin und Schwefel und anschließend in Gegen-
wart einer anorganischen Base in eine entsprechende
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hy-
droxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt wird
und/oder

5

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der Z die Carboxygruppe darstellt, mittels Überführung
10 in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Dispropor-
tionierung in eine entsprechende Verbindung der allge-
meinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt,
übergeführt wird und/oder

10

15

20

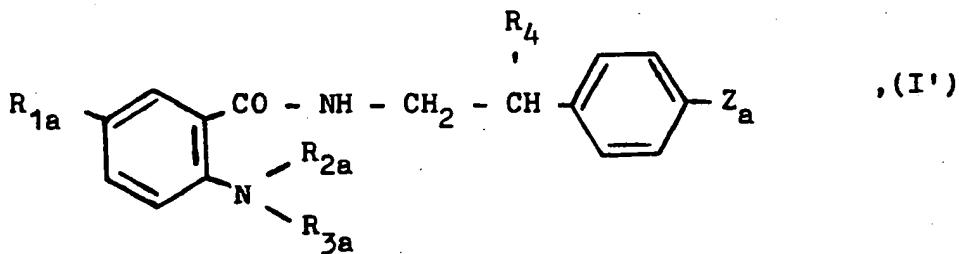
25

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in
der R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6
Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe
substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder
zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
substituierte Methylengruppe und Z ein Chlor- oder Brom-

atom bedeuten, über ihre entsprechende metallorganische
Verbindung mittels Kohlendioxid in eine entsprechende
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Carb-
oxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in
ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen
oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carb-
oxygruppe enthält, übergeführt wird.

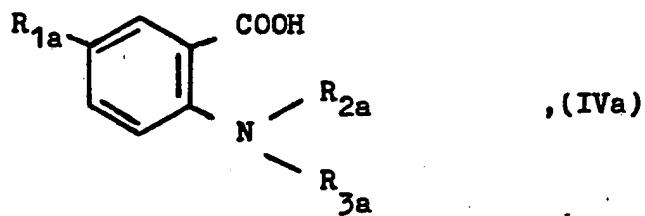
2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



- in der
 R_4 wie im Anspruch 1 definiert ist,
5 R_{1a} ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine
 Nitro-, Amino-, Alkanoylamino-, Alkoxy-, Cyano-, Carb-
 oxy-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidosulfonylgruppe,
 wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
 enthalten kann,
10 R_{2a} und R_{3a} , die gleich oder verschieden sein können, Alkyl-
 gruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl-
 gruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder
 R_{2a} und R_{3a} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoff-
 atom eine Iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im
15 Iminoring, der durch 1 oder 2 Alkylgruppen mit jeweils
 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3
 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder
 Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoff-
 atomen substituiert sein kann, oder in dem eine Methylen-
20 gruppe des Iminoringes durch eine cyclische Ketalgruppe
 mit insgesamt 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, durch ein
 Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfoxid oder
 durch eine Iminogruppe, die durch eine Phenyl- oder
 Pyridylgruppe substituiert ist, ersetzt sein kann, eine
25 Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-isochinolyl-
 oder Tetrahydro-benzazepinylgruppe und

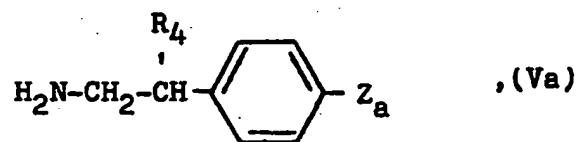
5 Z_a eine Carboxy- oder Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn Z_a eine Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel



in der

10 R_{1a} , R_{2a} und R_{3a} wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Phenylalkylamin der allgemeinen Formel

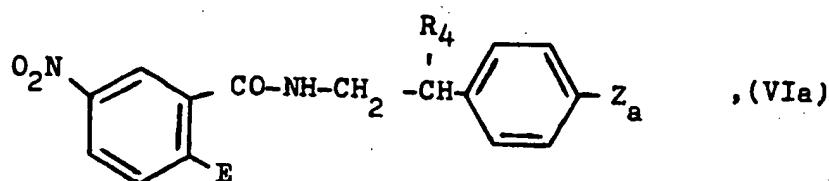


in der

15 R_4 und Z_a wie eingangs definiert sind, oder mit dessen gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten reaktionsfähigen Derivat, wenn eine Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel IVa eingesetzt wird und Z_a eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt wird oder

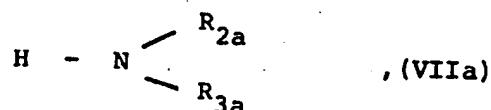
- 18 -

- b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Nitrogruppe darstellt, ein Nitrobenzamid der allgemeinen Formel



in der

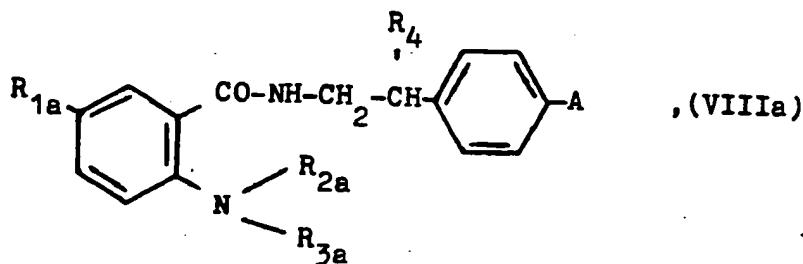
5 R₄ und Z_a wie eingangs definiert sind und
E ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_{2a} und R_{3a} wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird oder

- 10 c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der Z_a eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

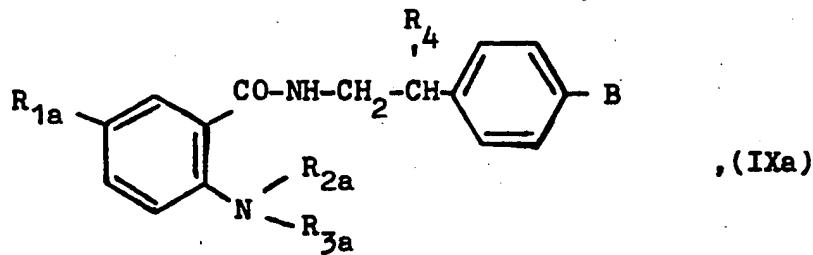


in der

15 R₄ und A wie im Anspruch 1 und R_{1a} bis R_{3a} wie eingangs definiert sind, oxidiert wird oder

- 19 -

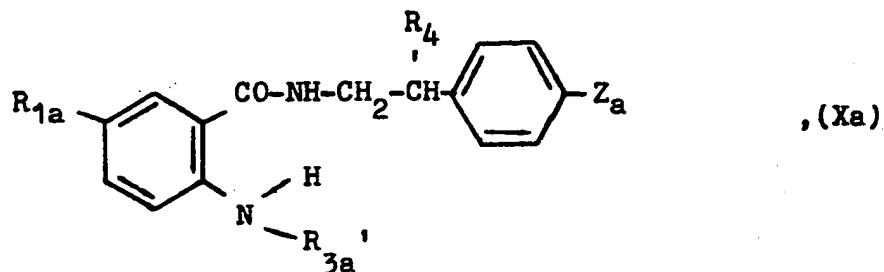
- d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der Z_a eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

5 R_4 und B wie im Anspruch 1 und R_{1a} bis R_{3a} wie ein-
gangs definiert sind, hydrolysiert wird oder

- e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{2a} und R_{3a} , die gleich oder verschie-
10 den sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoff-
atomen oder Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoff-
atomen oder R_{2a} und R_{3a} zusammen mit dem dazwischen-
liegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Al-
kyleniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis
3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe
oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine
15 Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sub-
stituierte Piperidinogruppe darstellt, eine Verbindung
der allgemeinen Formel



- 20 -

in der

R_4 wie im Anspruch 1, R_{1a} und Z_a wie eingangs definiert sind und

5

R_{3a}' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R_{3a} vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

10 R_{2a}' die für R_{2a} eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder zusammen mit dem Rest R_{3a}' der Formel Xa eine geradkettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt und

15 20 G eine nukleophile Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der Z_a eine Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der Z_a eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Aminogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

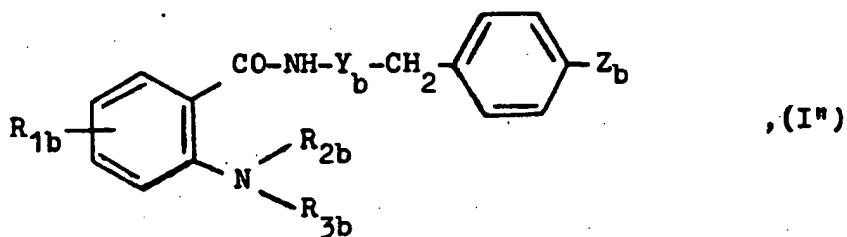
- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Aminogruppe darstellt, über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, übergeführt wird und/oder
- 10 10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Aminogruppe darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil darstellt, übergeführt wird und/oder
- 15 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Cyangruppe darstellt, mittels Alkoholyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} eine Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil darstellt, überführt wird und/oder
- 20 20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder R_{2a} und R_{3a} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R_{1a} die Carboxygruppe und/oder R_{2a} und R_{3a} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxygruppe substituierte Iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt wird und/oder
- 25 25
- 30 30

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I' in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn Z_a eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

5

Priorität: 13. 07. 1979 (P 29 28 352.1)

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



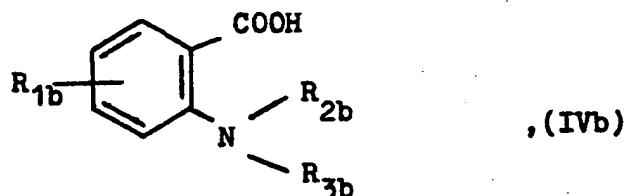
in der

- R_{1b} ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzyloxy-, Nitro- oder Aminogruppe,
- R_{2b} und R_{3b} , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Phenylgruppen oder
- R_{2b} und R_{3b} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 6- bis 13-gliedrigen Iminoring, eine Piperidinogruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Methylmethylene-, Methoxymethylene-, Carbonyl-, Imino- oder Benzyliminogruppe ersetzt ist, eine in 3- und 5-Stellung je durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, wobei die Methylengruppe in 4-Stellung gleichzeitig durch einen Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe ersetzt sein kann, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3

oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,1-Dioxidothiomorpholino- oder Azabicycloalkylgruppe mit 7 bis 9 Kohlenstoffatomen,

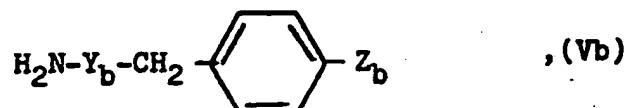
- 5 Y_b eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und
 Z_b eine Carboxygruppe oder eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn
10 Z_b eine Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel



in der

- 15 R_{1b} , R_{2b} und R_{3b} wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Phenylalkylamin der allgemeinen Formel

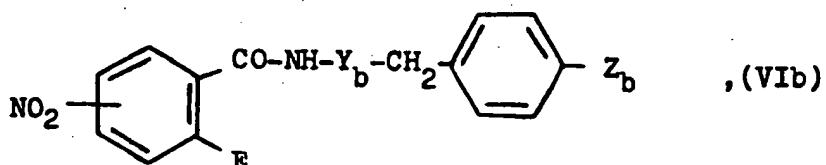


in der

- 20 Z_b und Y_b wie eingangs definiert sind, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Phenylalkylamin der allgemeinen Formel Vb, wenn eine Aminobenzoësäure der allgemeinen Formel IVb eingesetzt wird und in einem N-aktivier-

ten Phenylalkylamin der allgemeinen Formel Vb Z_b eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt wird oder

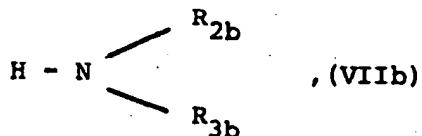
- 5 b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{1b} in 3- oder 5-Stellung die Nitrogruppe darstellt, ein Nitrobenzamid der allgemeinen Formel



in der

Z_b und Y_b wie eingangs definiert sind und

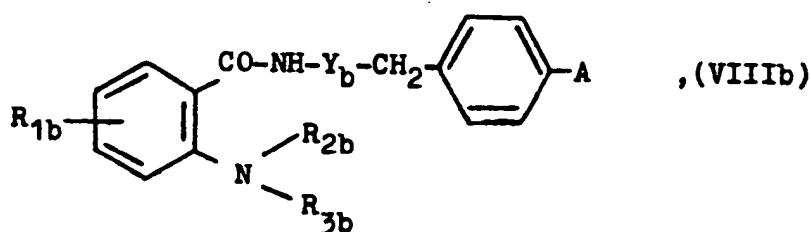
10 E ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_{2b} und R_{3b} wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird oder

- 15 c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der Z_b eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

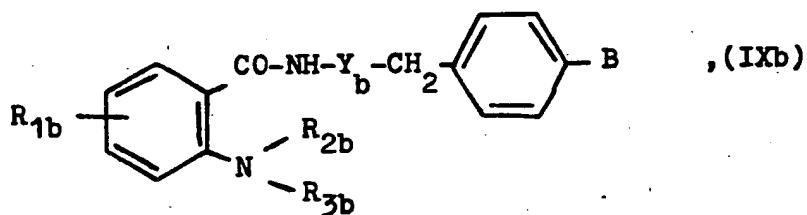


- 25 -

in der

A wie im Anspruch 1, R_{1b} bis R_{3b} und Y_b wie eingangs definiert sind, oxidiert wird oder

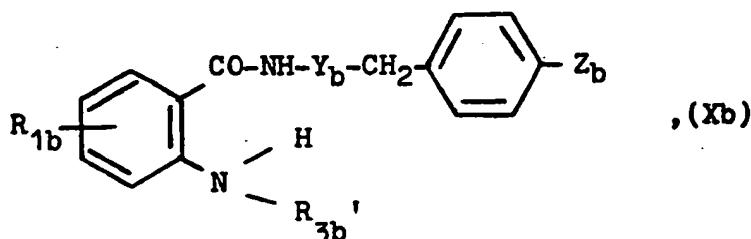
- 5 d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der Z_b eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B wie in Anspruch 1, R_{1b} bis R_{3b} und Y_b wie eingangs definiert sind, hydrolysiert wird oder

- 10 e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{2b} und R_{3b'}, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Phenylgruppen oder R_{2b} und R_{3b'} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 6- oder 7-gliedrigen Iminoring, eine Methylpiperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung durch 2 bis 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel
- 15
- 20



in der

R_{1b}' , Y_b und Z_b wie eingangs definiert sind und
 R_{3b}' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R_{3b}'
vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer
Verbindung der allgemeinen Formel

5



in der

R_{2b}' die für R_{2b} eingangs erwähnten Bedeutungen be-
sitzt oder zusammen mit dem Rest R_{3b}' der Formel
10 X_b eine geradkettige Alkylengruppe mit 5 oder 6
Kohlenstoffatomen, eine durch eine Methylgruppe sub-
stituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-
Stellung durch 2 bis 4 Alkylgruppen mit jeweils 1
bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe
15 darstellt und

15 G eine nukleophile Austrittsgruppe bedeutet, umge-
setzt wird

und gewünschtenfalls anschließend eine erhaltene
Verbindung der allgemeinen Formel I", in der Z_b eine
20 Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung in einer
entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I",
in der Z_b eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt
2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt
wird und/oder

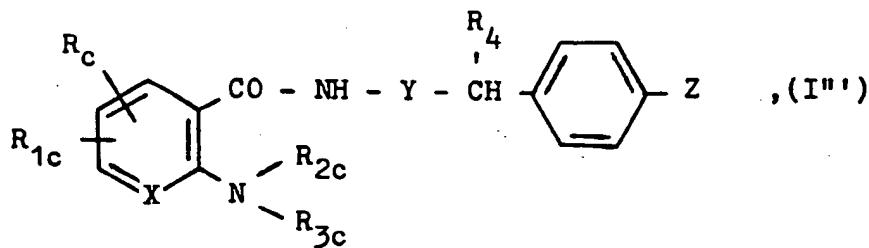
25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I",
in der R_{1b} die Nitrogruppe darstellt, mittels Reduk-
tion in eine entsprechende Verbindung der allge-
meinen Formel I", in der R_{1b} die Aminogruppe dar-
stellt, übergeführt wird und/oder

30 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I",
in der R_{1b} die Aminogruppe darstellt, über ein ent-
sprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende
Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{1b}
ein Chlor- oder Bromatom oder die Hydroxygruppe

- darstellt, übergeführt wird und eine so gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{1b} die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylierung oder Benzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{1b} eine Benzyloxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird und/oder
- 5
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{2b} und R_{3b} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_{2b} und R_{3b} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe darstellt,
- 10
- 15
- übergeführt wird und/oder
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{1b} ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mittels Enthalogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I", in der R_{1b} ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder
- 20
- 25
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z_b eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

Priorität: 07. 12. 1979 (P 29 49 259.9)

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



in der

R₄, X, Y und Z wie im Anspruch 1 definiert sind,
R_c ein Wasserstoff- oder Chloratomen oder eine Piperidino-
gruppe,

5 R_{1c} ein Wasserstoff- oder Halogenatomen, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Cyangruppe,

10 R_{2c} eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,

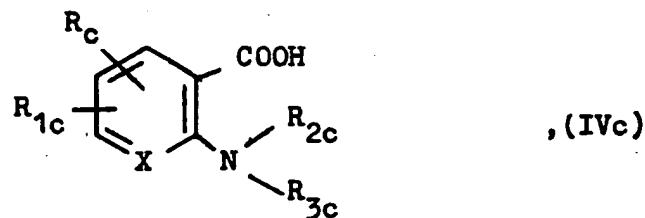
R_{3c} eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder

15 R_{2c} und R_{3c} zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 13-gliedrigen Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und in 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Halogenphenylgruppe, eine Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine Tetrahydropyridino-, Octahydro-isochinolino-, Decahydro-isochinolino-, Deca-
20 hydro-benzazepino-, Octahydro-isoindolo- oder 1,4-Dioxa-
25

- 29 -

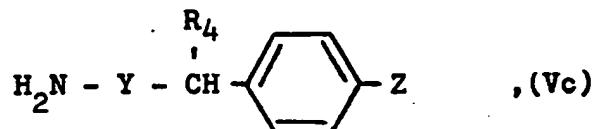
8-aza-spiro-alkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z die Carboxygruppe enthält,
 5 dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel



in der

X wie im Anspruch 1 und R_c, R_{1c} bis R_{3c} wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat
 10 mit einem Amin der allgemeinen Formel

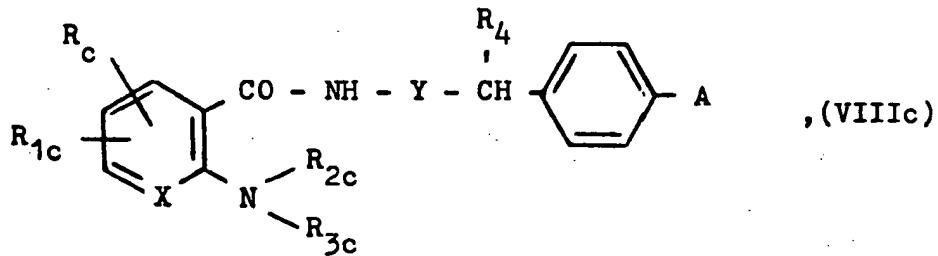


in der

R₄, Y und Z wie im Anspruch 1 definiert sind, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel Vc, wenn eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IVc eingesetzt wird und wenn Z in einem N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel Vc keine Carboxyl- oder Aminogruppe enthält, umgesetzt wird oder
 15

20 c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Carboxygruppe und Y keine NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

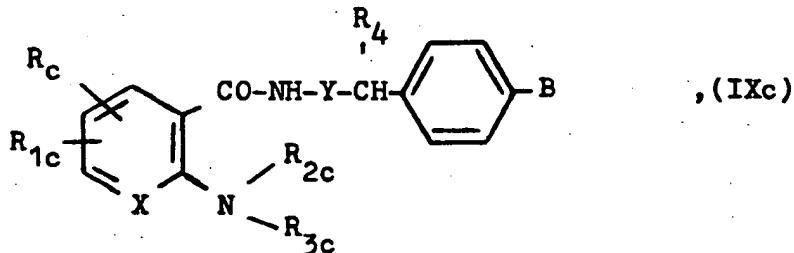
- 30 -



in der

R_4 , A und X wie im Anspruch 1, R_c und R_{1c} bis R_{3c} und Y wie eingangs definiert sind, oxydiert wird oder

- 5 d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



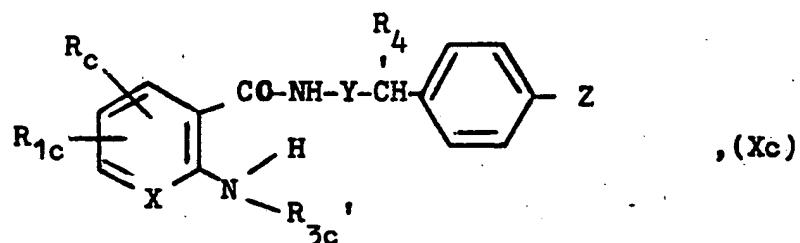
in der

R_4 , B, X und Y wie im Anspruch 1, R_c und R_{1c} bis R_{3c} wie eingangs definiert sind, hydrolysiert wird oder

- 10 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_{2c} eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, R_{3c} eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder R_{2c} und R_{3c} mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5-
- 15

5

bis 7-gliedrigen Alkyleniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe bedeuten, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel.



10

in der
 R_4 , X und Z wie im Anspruch 1, R_c , R_{1c} bis R_{3c} und Y wie eingangs definiert sind und

15

R_{3c}' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R_{3c} vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

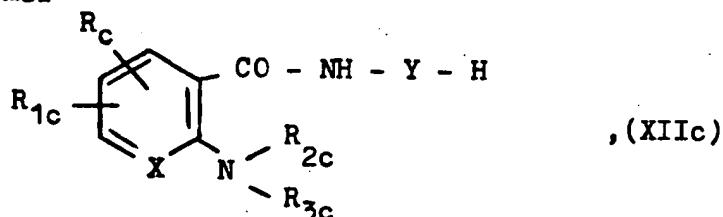


20

in der
 G wie im Anspruch 1 definiert ist und
 R_{2c}' die für R_{2c} eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder zusammen mit dem Rest R_{3c}' der Formel XIc eine geradkettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt, umgesetzt wird oder

25

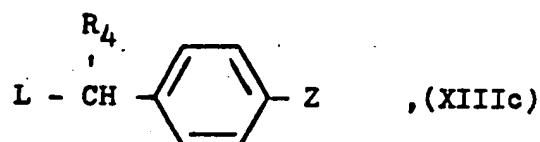
- f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'', in der Y die NH-Gruppe oder einen Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

X wie im Anspruch 1 definiert ist, R_c , R_{1c} bis R_{3c}
und Y wie eingangs definiert sind, oder deren Alkali-
salz mit einem Phenyl derivat der allgemeinen Formel



10

in der

R_4 , L und Z wie im Anspruch 1 definiert sind,
umgesetzt wird

15

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene
Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine
Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung bzw. Ami-
dierung in einer entsprechende Verbindung der allge-
meinen Formel I'', in der Z eine veresterte Carboxy-
gruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe
mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe
mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe
mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstitu-
ierte Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-,
Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-
Alkyl-piperazinocarbonylgruppe darstellt, übergeführt
wird und/oder

20

- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der R_{1c} und/oder Z eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der R_{1c} und/oder Z eine Aminogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 10 10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der R_{1c} und/oder Z eine Aminogruppe darstellt, über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der R_{1c} die Hydroxy- oder Cyangruppe, ein Chlor- oder Bromatom und/oder Z ein Chloratom oder die Cyangruppe darstellen, übergeführt wird, wobei eine so gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der R_{1c} die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der R_{1c} eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt werden kann, und/oder
- 15 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 20 20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Halogenierung und anschließender Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine durch zwei Alkoxycarbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 25 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Halogenierung und anschließender Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine durch zwei Alkoxycarbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 30 30 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Acetalisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemei-

nen Formel I'', in der Z eine Dialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließender Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Äthylengruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

15 20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, mittels Alkoholyse über einen entsprechenden Iminoester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Alkoxycarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

30 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Acetylgruppe darstellt, durch Erhitzen mit einem Amin und Schwefel und anschließend in Gegenwart einer anorganischen Base in eine entsprechende

- 35 -

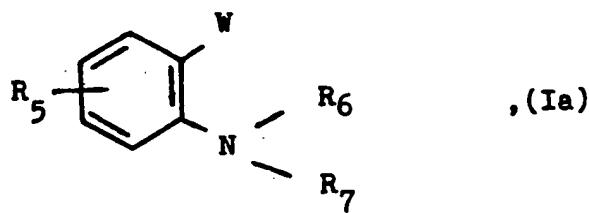
Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Hydroxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Carboxygruppe darstellt, mittels Überführung in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Disproportionierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'' in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxylgruppe enthält, übergeführt wird.

Priorität: 30. 04. 1980 (P 30 16 651.9)

15 5. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Amino-benzoësäure-Derivaten der allgemeinen Formel



in der

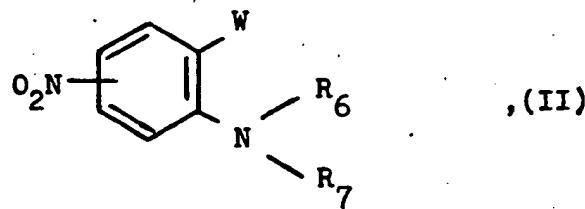
20 R₅ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyan- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R_6 und R_7 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom, eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der 5 Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alcoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 10 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidino- 15 gruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alcoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, 20 eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicyclo-alkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridino- 25 gruppe und

W eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alcoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, 30 daß

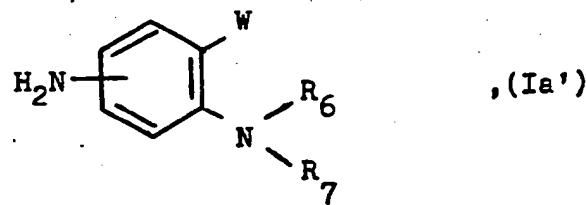
a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der R_5 eine Aminogruppe darstellt, eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel

- 37 -



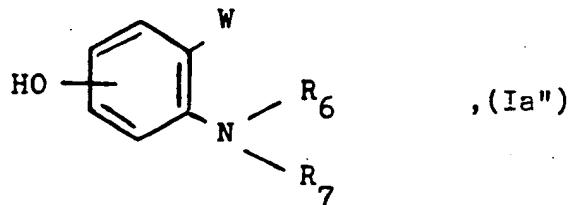
in der
R₆, R₇ und W wie eingangs definiert sind, reduziert
wird oder

- 5 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
mel Ia, in der R₅ eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe,
ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, eine Ver-
bindung der allgemeinen Formel



- 10 in der
R₆, R₇ und W wie eingangs definiert sind, mit einem
Nitrit in ein Diazoniumsalz übergeführt wird und das
so erhaltene Diazoniumsalz anschließend in Gegenwart
von Schwefelsäure, in Gegenwart von Kupfer oder in Ge-
genwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes durch
Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt
wird oder

- 15 c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
mel Ia, in der R₅ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6
Kohlenstoffatomen darstellt, eine Hydroxyverbindung
der allgemeinen Formel



in der

R_6 , R_7 und W wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

D - R_5' , (III)

in der

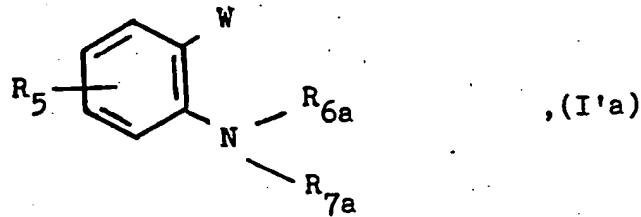
5 R_5' eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen und

10 D eine nukleophile Austrittsgruppe oder zusammen mit dem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R_5' eine Diazogruppe bedeuten, alkyliert und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert wird

15 und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W eine Cyano-, Aminocarbonyl- oder Alkoxy carbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird

20 und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von neuen 2-Amino-benzoësäure-Derivaten der allgemeinen Formel



in der

R_5 und W wie im Anspruch 5 definiert sind,

R_6a und R_7a zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom, eine N -Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Al-

5 kylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N -Alkyl-phenylamino- oder N -Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlen-

10 stoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte

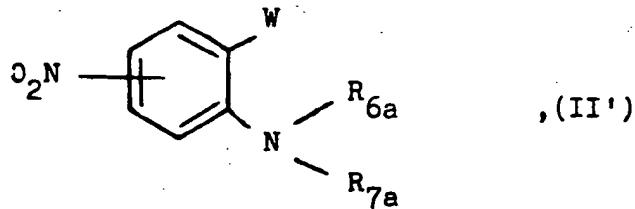
15 Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlen-

20 stoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piper-

azinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6

25 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridinogruppe bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'a, in der R₅ eine Aminogruppe darstellt, eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel

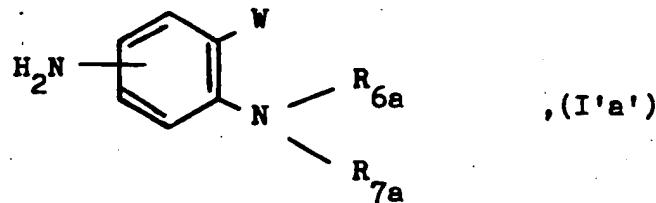


in der

5 R_{6a}, R_{7a} und W wie eingangs definiert sind, reduziert wird oder

- 10 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'a, in der R₅ eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, eine Ver-

bindung der allgemeinen Formel

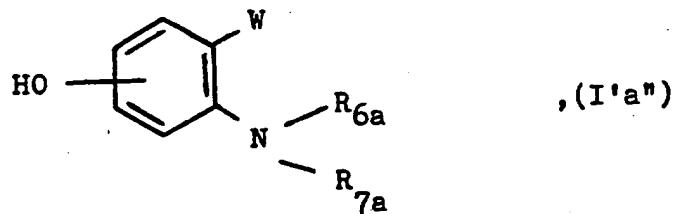


in der

15 R_{6a}, R_{7a} und W wie eingangs definiert sind, mit einem Nitrit in ein Diazoniumsalz übergeführt wird und das so erhaltene Diazoniumsalz anschließend in Gegenwart von Schwefelsäure, in Gegenwart von Kupfer oder in Gegenwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes durch Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt wird oder

- 41 -

- c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'a, in der R₅ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



in der
R_{6a}, R_{7a} und W wie eingangs definiert sind, mit einer
Verbindung der allgemeinen Formel

10

Z - R_{5'} , (III)

15

20

in der
R_{5'} und Z wie im Anspruch 5 definiert sind, alkyliert
und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert wird
und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene
Verbindung der allgemeinen Formel I'a, in der W eine
Cyano-, Aminocarbonyl- oder Alkoxy carbonylgruppe dar-
stellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Ver-
bindung der allgemeinen Formel I'a, in der W die Carb-
oxygruppe darstellt, übergeführt wird
und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen For-
mel I'a, in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen
oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die
Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

7. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
8. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1a, 2a, 3a, 4a und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines die Säure aktivierenden,eines wasserentziehenden Mittels oder eines das Amin aktivierenden Mittels jeweils gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base und bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.
9. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1b, 2b, 3b und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupfer und/oder in einem Druckgefäß und bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei 100°C, durchgeführt wird.
10. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1c, 2c, 3c, 4c und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt wird.
11. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1d, 2d, 3d, 4d und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base und bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
12. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1e, 2e, 3e, 4e und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Methylierung mit Formaldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt wird.

13. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1e, 2e, 3e, 4e, 7 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 75°C, durchgeführt wird.
14. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1f, 4f und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt wird.
15. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1g und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, durchgeführt wird.
16. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1h und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt wird.
17. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1i und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25 und 50°C, durchgeführt wird.
18. Verfahren gemäß den Ansprüchen 5a, 6a und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt wird.
19. Verfahren gemäß den Ansprüchen 5b, 6b und 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Diazoniumsalz bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 5°C, hergestellt und anschließend auf Temperaturen zwischen 15 und 90°C erhitzt wird.

20. Verfahren gemäß den Ansprüchen 5c, 6c und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 70°C, durchgeführt wird.

0023569



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80103670.8

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Datum Anspruch	
	<u>AT - B - 347 922</u> (HOECHST) + Seiten 2,3 + --	1,12, 13	C 07 D 295/14 C 07 C 103/84 C 07 C 101/48 C 07 D 211/14 C 07 D 217/04 C 07 D 223/16 C 07 D 265/28 C 07 D 279/12 C 07 D 401/04 C 07 D 491/113 A 61 K 31/00
	<u>FR - A1 - 2 381 028</u> (HOECHST) + Patentansprüche + --	1,12, 13	
	<u>DE - A1 - 2 604 560</u> (BOEHRINGER) + Patentansprüche + --	1,12, 13	
	<u>US - A - 3 936 467</u> (CARNEY) + Spalten 1-14 + --	14,19, 20	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
	<u>DE - A1 - 2 655 144</u> (BASF) + Seiten 4-7 + ----	1,13	C 07 D 295/00 C 07 C 103/00 C 07 C 101/00 C 07 D 211/00 C 07 D 213/00 C 07 D 217/00 C 07 D 223/00 C 07 D 265/00 C 07 D 279/00 C 07 D 401/00 C 07 D 491/00 A 61 K 31/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument S: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Recherchenort:	WIEN	Abschlußdatum der Recherche:	Prüfer: HOCHHAUSER
EP-A Form 1501.1 05.78			